UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - 31. Toulouse

ANNÉE 1971 N° 112

Différentes orientations thérapeutiques dans le Syndrome de Cushing

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1971

PAR

Marie-Christine GRIMAL

Membres du Jury

MM.	BOULARD	*Président*
	DENARD	*Assesseurs*
	GEDEON	
	AUVERGNAT	
	SALVADOR	*Suppléant*

ATELIERS PROFESSIONNELS DE L'ORPHELINAT SAINT-JEAN - ALBI

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546526_0079

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER
118, route de Narbonne - 31. Toulouse
ANNÉE 1971 N° 112

Différentes orientations thérapeutiques dans le Syndrome de Cushing

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en juin 1971

PAR

Marie-Christine GRIMAL

Membres du Jury :
- MM. BOULARD ..... *Président*
- DENARD ..... *Assesseurs*
- GEDEON ..... *Assesseurs*
- AUVERGNAT .... *Assesseurs*
- SALVADOR ..... *Suppléant*

UNIVERSITÉ Paul-SABATIER, 118, route de Narbonne - 31. TOULOUSE

TABLEAU DU PERSONNEL
UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES MEDICALES

Président de l'Université : M. LARENG.
Premier Vice-Président : M. MATHIS.
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales : M. MONNIER, Toulouse-Purpan.
Directeur de l'Unité des Sciences Médicales : M. ENJALBERT, Toulouse-Rangueil.
Doyens honoraires : MM. LAZORTHES, CALVET. BRUSTIER.
Professeurs honoraires : MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS, LAGROT, Mme DULUCQ.

PROFESSEURS

	MM.
Clinique médicale et cardiologique	DARDENNE
Clinique médicale Sud	GADRAT
Clinique chirurgicale	FICAT
Clinique chirurgicale A et gynécologique	POULHES
Clinique chirurgicale B et du cancer	GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires	LHEZ
Clinique des maladies infectieuses	ARMENGAUD
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL
Clinique médicale de la première enfance	BARDIER
Clinique de neuro-chirurgie	LAZORTHES (G)
Clinique neurologique et psychiatrique	GERAUD
Clinique obstétricale	PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique	CADENAT
Clinique ophtalmologique	DEODATI
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale	CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie	DELAUDE
Clinique rhumatologique	RUFFIE (R.)
Accouchement et obstétricie sociale	MONROZIES
Anatomie	BASTIDE
Anatomie pathologique	FABRE (J.)
Anesthésie et réanimation	LARENG (L.)
Bactériologie et Virologie	Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A	AUVERGNAT
Biophysique médicale B	BRU
Cardiologie et clinique expérimentale	CALAZEL
Chimie biologique	VALDIGUIE (P.)
Electro-radiologie	MARQUES
Embryologie générale	BROUSSY (J.)
Hématologie	RUFFIÉ (J.)
Histologie	BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie	N...
Hygiène et Médecine sociale	MONNIER
Immunologie	DUCOS
Médecine légale et médecine du travail	PLANQUES
Pathologie chirurgicale	DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL
Pathologie médicale	RIBAUT
Physiologie	LAPORTE (Y.)
Physiologie appliquée et pharmacologie	BAISSET
Séméiologie et clinique médicale	LAPORTE (J.)
Thérapeutique	DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Histologie et Embryologie	GUILHEM
Anatomie pathologique	BOUISSOU
Biochimie médicale	DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie	PLANEL
Oto-Rhino-Laryngologie	CLAUX
Pathologie médicale	BOULARD
Physiologie	MONTASTRUC
Physiologie	BESSOU
Pneumo-Phtisiologie	MIGUERES

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	FABRE (J)
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG
Biochimie médicale	VALDIGUIE (P)

Secrétaire Général de l'Université ....PRINEAU (J. P.)

	MM.
Carcinologie	ESTRADE
Chirurgie générale	GEDEON
d°	SARRAZIN
Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire	ESCHAPASSE
Electro-radiologie	PONS
d°	ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique	BOLLINELLI
Médecine générale	ARLET J.
Pédiatrie	DALOUS
d°	REGNIER
Neurochirurgie	ESPAGNO (J.)
Neurologie et psychiatrie	GAYRAL
Médecine générale et thérapeutique	SUC
Médecine générale	RIBET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et organogénèse	JUSKIEWENSKI S
Anesthésiologie	VIRENQUE C.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER
Biophysique	REGIS
Biophysique	GUIRAUD R.
Cardiologie	BOUNHOURE
Chirurgie générale	ESCAT Jean
d°	COSTAGLIOLA
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	PUEL
Dermatologie, Vénéréologie	DUPRE
Gynécologie et Obstétrique	PONTONNIER G.
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	SOLEILHAVOUP J.-P.
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	BIERME (R.)
Médecine générale	RASCOL
Médecine générale et thérapeutique	BES
Médecine interne	FEDOU (R.)
Médecine interne	LE TALLEC
Médecine légale	GREZES-RUEFF
Nephrologie	CONTE Jean
Neurochirurgie	LAZORTHES Y.
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie Plastique et Reconstructive	UTHEZA Guy
Parasitologie	LARROUY
Pédiatrie génétique médicale	ROCHICCIOLI P.
Pneumo-Phtisiologie	ALBAREDE J. L.
Pneumo-Phtisiologie	JOVER
Physiologie	GERAL (J.-P.)
Physiologie	PAGES Bernard
Radiologie	COMBES Pierre
Rhumatologie	FOURNIE (A.)
Thérapeutique	DENARD
Thérapeutique, Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle et Hydrologie	SALVADOR M.
Urologie	PONTONNIER F.
Médecine du Travail	PUJOL (M.)

AGRÉGÉS

Chirurgie générale	GAUBERT
Ophtalmologie	BEC

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie générale	SOUQUET
Pathologie Expérimentale	GLEIZES
Pathologie chirurgicale	DIEULAFE
Obstétrique	ESPAGNO (G.)

MAITRE DE CONFÉRENCES ASSOCIÉ

Psychiatrie	LABOUCARIE

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.

(Délibération en date du 12 mai 1891)

UNIV. LEIDEN BIBL.

JE DÉDIE CE TRAVAIL

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Son absence est douloureuse pour tous aujourd'hui. Il reste pour moi l'exemple d'une parfaite conscience professionnelle. Je souhaite être digne de lui.

A MA MÈRE

Qu'elle trouve ici le témoignage de toute ma gratitude et de ma profonde affection.

A MON MARI

A MES ENFANTS, PHILIPPE ET CAROLINE

Avec toute ma tendresse.

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A eux vont mes plus tendres souvenirs d'enfance.

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR BOULARD

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre profond respect.

A NOTRE JURY DE THESE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENARD

Maître de conférence agrégé de Thérapeutique
Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous confier le sujet de cette thèse et nous a aidé de ses conseils dans la rédaction de ce travail.

En témoignage de notre bien vive et respectueuse reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AUVERGNAT

Professeur de Biophysique
Docteur ès-sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur

qui a bien voulu, par sa bienveillante sympathie, reporter sur moi la meilleure part de la profonde amitié qu'il avait pour mon père.

MONSIEUR LE PROFESSEUR GÉDÉON

Professeur de Chirurgie générale
Chirurgien des Hôpitaux

Qu'il veuille bien accepter nos remerciements pour l'honneur qu'il nous a fait en jugeant cette thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR SALVADOR

Maître de conférence agrégé de Thérapeutique,
Réanimation médicale, Rééducation fonctionnelle, Hydrologie
Médecin des Hôpitaux

Nous tenons, à l'occasion de ce travail, à vous exprimer notre respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR Y. LAZORTHES

Maître de conférence agrégé de Neurochirurgie

Qui a bien voulu nous guider pour la partie neuro-chirurgicale de cette étude.

Qu'il soit ici remercié et assuré de notre sincère et fidèle reconnaissance.

A TOUS NOS MAITRES DES HOPITAUX

ET DE L'UNIVERSITE PAUL-SABATIER DE TOULOUSE

PLAN

I. HISTORIQUE.

II. INTRODUCTION.

III. GENERALITES SUR LE SYNDROME DE CUSHING.

IV. PRESENTATION DE 4 OBSERVATIONS.

V. LA THERAPEUTIQUE.

A) LES METHODES

1) **La surrénalectomie :**
- — Unilatérale.
- — Bilatérale subtotale.
- — Bilatérale totale :
  - — Préparation du malade.
  - — Les voies d'abord.
  - — Surveillance post-opératoire.
  - — Les suites opératoires.
  - — Répercussions générales.
  - — Problème des récidives.

2) **L'hypophysectomie :**
- — Les voies d'abord : technique opératoire.
- — Les suites opératoires : complications.
- — Répercussions sur les glandes périphériques
- — Problème des récidives.

3) **Les agents physiques :**

— La radiothérapie surrénalienne.

— Destruction et freination hypophysaire.

— Radiothérapie par voie externe.

— Implantation intrasellaire d'isotopes radioactifs.

4) **La chimiothérapie :**

— Les composés anticortisoliques.

— Les premiers composés.

— Les composés actuels : l'Op' DDD.

— Les antimitotiques.

B) LEURS INDICATIONS THERAPEUTIQUES

C) RESULTATS

— Cas des formes tumorales.

— Cas des formes hyperplasiques traités par surrénalectomie totale.

D) TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT

VI. CONCLUSION.

HISTORIQUE

Les étapes qui jalonnent l'histoire de la maladie de Cushing montrent bien l'extrême complexité de sa physiopathologie et l'intérêt que cette affection n'a cessé de soulever.

En 1912, Harvey Cushing dans sa monographie « The Pituitary body and its disorders », p. 351, rapporte un cas d'obésité avec hypertrichose, aménorrhée et développement excessif des caractères sexuels II. A cette époque, Cushing s'interroge sur les différentes étiologies possibles : hypophysaire, surrénalienne, ovarienne ou épiphysaire.

En 1913, Sicard et J. Reilly dans leur ouvrage « Dissociation des fonctions de pilosité par dysécrétion endocrinienne », répondent à cette question : soupçonnant, dans un cas semblable, une tumeur hypophysaire, ils préconisent de la traiter par radiothérapie.

En 1926, F. Parkes-Weber, rapporte le cas d'une jeune femme diabétique, hypertendue, aménorrhéique, qui présente une obésité facio-tronculaire et des vergetures. Il découvrira à l'autopsie un adénome basophile de l'hypophyse.

En 1932, H. Cushing (« Pituitary basophilis M ») rassemble 12 observations, puis 4 cas additionnels qui établissent de façon nette la symptomatologie de la maladie et sa prédominance chez la femme ; Cushing lui attribue une origine hypophysaire qu'il établit à partir de faits anatomiques : sur 10 hypophyses vérifiées, 8 présentent un adénome.

A partir de ce travail fondamental et jusque vers 1950, toute une série de recherches vont approfondir nos connaissances anatomo-cliniques sur les hypercorticismes en général.

Tandis que Cushing avait envisagé exclusivement des cas d'hyperphasie bilatérale des surrénales, Crooke décrira des transformations hypophysaires au cours d'hypercorticismes d'origine variée. Dans tous ces cas, Crooke trouve une altération des cellules basophiles. Cette altération commune à tous les hypercorticismes contribuera à établir la confusion entre la maladie décrite par Cushing et les syndromes d'hypercorticisme d'autre origine.

Durant cette période, l'origine hypophysaire de la maladie de Cushing sera mise en doute : l'adénome basophile n'est pas retrouvé dans tous les cas, et la thérapeutique à visée hypophysaire connaît des échecs. Dès lors, on envisage une origine surrénalienne possible, et à la mort de Cushing, en 1939, l'adénome basophile est considérée par certains comme un élément contingent.

A partir de 1950, la surrénalectomie bilatérale totale devient possible grâce à l'introduction thérapeutique de la cortisone.

HISTORIQUE DE LA THERAPEUTIQUE

Quelques observations isolées où une tumeur de la surrénale avait été découverte à l'autopsie témoignent de la connaissance très ancienne du syndrome de Cushing.

En 1912, Apert et Gallais, décrivent d'une façon plus précise des syndromes identiques chez des malades porteurs de tumeur ou d'hyperplasie surrénalienne.

Sicart et Reilly furent les premiers à envisager une origine hypophysaire possible et de ce fait proposèrent dans un but thérapeutique une rœntgenthérapie dirigée contre l'hypophyse.

En fait, il faut attendre 1932 pour que *Cushing* individualise le syndrome qui porte son nom.

Diverses thérapeutiques, suivant les différents mécanismes physiopathogéniques des syndromes de Cushing, sont proposées successivement.

a) *Les traitements chirurgicaux* furent les premiers tentés : exérèse de cortico-surrénalome par Riche (1907), Gaudier (1908), la première guérison par surrénalectomie pour tumeur étant obtenue par Collett en 1924. Delbet, à l'instigation de Vaquez, effectue la première surrénalectomie unilatérale pour hyperphasie surrénalienne bilatérale, type maladie de Cushing. Quant à la résection partielle des 2 surrénales, elle est pratiquée pour la première fois par Walter-Wilder-Kepler en 1934.

b) C'est en 1933 que Naffzinger tente la première hypophysectomie.

c) Dans le but d'agir directement sur l'hypophyse et en raison de la gravité des interventions chirurgicales à cette époque, de nombreux auteurs ont préféré les *agents physiques* : radiothérapie externe dès 1932 : Cushing, Lawrence, Janin, Costello, Fuller : implantation de corps radioactifs : Radon, Pattison et Swan en 1935.

d) Enfin, c'est seulement en 1950 qu'apparut la thérapeutique *chimiothérapie,* dont le premier corps proposé fut l'amphénone, Allen et Corwin (1950).

Depuis, plusieurs corps ont été employés avec des fortunes diverses, en particulier l'« *Op' DDD* » par Nelson et Wosdward en 1949 chez le chien, puis par Cueto et Brawn en 1958 chez l'homme.

INTRODUCTION

Le syndrome de Cushing est réalisé par une inondation de l'organisme par des hormones stéroïdes et spécialement gluco-corticoïdes, créant ainsi un hypercorticisme endogène à prédominance métabolique, de parenté évidente avec les hypercorticismes iatrogènes quant au tableau clinique. Si parfois l'origine peut être primitivement surrénale, et dans ce cas tumorale (qu'il s'agisse de tumeur bénigne ou maligne), bien plus souvent la sécrétion excessive provient d'une hyperplasie bilatérale des surrénales déclenchée et entretenue, comme Cushing l'avait d'emblée soutenu, par une stimulation centrale anormale.

Mais, contrairement à ce qu'il supposait, ce n'est que dans une minorité de cas que la stimulation anormale prend naissance dans une formation tumorale hypophysaire.

Bien plus fréquemment, aucune tumeur n'est décelable et l'hypertonie centrale paraît purement fonctionnelle avec les moyens d'exploration dont on dispose. Un fait nouveau doit être noté, qui rend peut-être les distinctions moins formelles qu'on pouvait le croire : depuis quelques années, plusieurs auteurs, dont Nelson, ont constaté que l'ablation des surrénales, qui guérit le syndrome de Cushing sans supprimer l'hypertonie centrale responsable, était dans certains cas, suivie de l'apparition d'une tumeur hypophysaire non détectée au départ. La fréquence de ces faits reste difficile à apprécier, mais ne semble pas considérable.

Dans ces conditions, on conçoit la diversité des attitudes thérapeutiques proposées, suivant qu'on ne cherche qu'à faire disparaître les manifestations pathologiques gênantes, ou qu'on tente d'en supprimer la cause. Avant

de détailler ces méthodes et les conditions pratiques de leur choix, il faut souligner la légitimité de traitements dont la plupart sont fort agressifs. L'évolution spontanée de la maladie de Cushing considérée dans son ensemble est en effet très sévère. Lourdement invalidante sur le plan fonctionnel (asthénie, amyotrophie, ostéoporose avec douleurs), bloquant la croissance chez les sujets jeunes, pour ne pas parler du préjudice esthétique, la maladie compromet en plus sévèrement, le pronostic vital. Plus que le diabète, c'est surtout l'hypertension et son retentissement cardio-vasculaire et les infections bactériennes ou mycosiques qui sont responsables de la mort. Celle-ci survient en moins de 5 ans, dans la moitié des cas laissés à eux-mêmes.

Un tel pronostic impose une thérapeutique active. Encore faut-il de toute évidence que le diagnostic soit fermement assuré.

Ces méthodes thérapeutiques diffèrent les unes des autres :

— Par leur intention : exérèse d'une tumeur ou suppression de la source d'une sécrétion désordonnée.

— Par leur point d'impact : hypophyse, surrénales, voire même utilisation tissulaire périphérique des corticoïdes.

— Par l'agent employé enfin : chirurgie, radiations, dérivés chimiques.

Après avoir rappelé de façon détaillée les manifestations cliniques et biologiques de la maladie de Cushing, nous étudierons les observations de 4 patients atteints par cette maladie et qui ont été traités par surrénalectomie totale bilatérale. Puis nous envisagerons les différentes orientations thérapeutiques possibles selon le cas, en étudiant d'abord les méthodes, puis leurs résultats et leurs indications thérapeutiques.

SIGNES ET DIAGNOSTIC

Le syndrome de Cushing réalise un hypercorticisme métabolique, dû à la sécrétion excessive d'hormones glucocorticoïdes. Celles-ci catabolisent les protides aux dépens desquels ils accroissent la néo-glycogénèse, élèvent la glycémie et le glycogène hépatique. Leur sécrétion est sous la dépendance étroite de l'ACTH, elle-même commandée par le CRF d'origine hypothalamique.

Son origine peut donc être triple :

— hypothalamique,
— hypophysaire,
— surrénalienne.

Les explorations biologiques en particulier hormonales dynamiques en permettent le diagnostic étiologique précis.

I. CLINIQUE

Dans la majorité des cas, cette hypersécrétion de Cortisol est liée à une hyperplasie bilatérale des surrénales, c'est cette forme que nous prendrons comme type de description.

a) **Le début** est le plus souvent insidieux, marqué par :

— une aménorrhée, la maladie atteignant le plus souvent la femme en période d'activité génitale,
— une obésité,
— des douleurs dorsales ou lombaires,
— l'apparition d'une pilosité excessive,
— une hypertension artérielle.

b) Après une évolution longue et insidieuse, s'installe le tableau complet de la **période d'état** :

1) Signes cliniques :

α. Les modifications morphologiques :

— *L'obésité :* facio-tronculaire :
  — topographie particulière ;
  — faciès : arrondi, en pleine lune ; paupières boursouflées ;
  — cou : empâté ;
  — nuque : saillie adipeuse de la base : Buffalo-Neck ;
  — creux sus-claviculaires : se comblent ;
  — thorax : envahi par l'infiltrat adipeux ;
  — abdomen : saille en avant.

La région fessière est respectée, ainsi que les membres, sauf à leur racine. Cette infiltration ferme et indolore est rebelle aux traitements symptomatiques et au régime de restriction calorique.

— *L'amyotrophie :*
  — constante ;
  — difficile à apprécier sous l'infiltration au niveau des racines des bras et des cuisses ;
  — très nette aux avant-bras et aux mollets ;
  — s'accompagne d'une faiblesse musculaire, que peut extérioriser le signe du tabouret.

β. Modifications de la peau et des phanères :

— *Le faciès :*
  — érythrosique ;
  — acné fréquente.

— *Vergetures :* elles apparaissent précocement
  — larges, de teinte pourpre ;
  — disposées, horizontalement sur la partie antéro-latérale du tronc, ainsi que sur la racine des membres.

— *Les cheveux* se raréfient, et deviennent secs et cassants.

— On peut observer, dans les formes les plus sévères, des *taches purpuriques* avec signe du lacet positif.

γ. Les signes de virilisation :

Dans la forme clinique prise comme type de description, il est important de noter que les signes de virilisation sont absents ou discrets. On peut observer cependant :

— l'apparition de poils gris et souples, surtout aux favo-

ris, et au menton, parfois à la lèvre supérieure et sur les membres ;
— la pilosité pubienne reste de type féminin ;
— les seins et la vulve sont normaux, l'hypertrophie clitoridienne est absente ou discrète ;
— l'aménorrhée, par contre, est un signe habituel et précoce.

2) Signes secondaires

— *L'hypertension artérielle :*
  — quasi-constante ;
  — d'abord intermittente, puis permanente ;
  — entraîne, à la longue, une atteinte artérielle diffuse avec complications oculaires, cardiaques et rénales.
— *L'ostéoporose :*

L'attention est attirée tardivement par :
  — des douleurs lombaires ;
  — une cyphose ;
  — des fractures spontanées.

Elle impose un bilan radio-clinique complet au niveau du crâne, et des vertèbres.

— *Les vertèbres deviennent transparentes, souvent biconcaves,* et parfois complètement aplaties par des fractures et des tassements.
— *Le crâne :* aspect granuleux, porotique.
— *Les troubles psychiques :*

De type dépressif, avec idée de suicide. Quelle que soit la symptomatologie, les examens de laboratoire sont indispensables pour confirmer le diagnostic de Cushing.

3) Les examens de laboratoire

Ils vont mettre en évidence les conséquences métaboliques de l'hypercorticisme, et faire directement la preuve des perturbations des éliminations hormonales.

A. L'ETUDE DES PERTURBATIONS HORMONALES :

a) **Epreuves statiques :**

Le trouble essentiel est l'élévation constante et importante du cortisol et de ses métabolites :

— *Dans l'urine :* le dosage des 17-OH corticoïdes par la méthode de Porter et Silber montre des chiffres normaux qui sont par 24 h de 4 à 8 mg chez l'homme et de 3 à 5 mg chez la femme.

— *Dans le plasma :* on retrouve cette élévation ; les taux passent de 10 à 20 gamma % et plus.

Les 17 cétostéroïdes sont élevés de façon moins constante.

— Dans les 2/3 des cas, leur taux ne dépasse pas les chiffres normaux qui sont de 13 mg ± 3 chez l'homme et de 8 mg ± 2 chez la femme.

— Lorsqu'elle existe, cette augmentation porte surtout sur la fraction des 17-cétostéroïdes issus du métabolisme des gluco-corticoïdes. Le dosage de la créatinine urinaire contrôle la validité du recueil urinaire ; il montre un abaissement d'au moins 30 %.

b) **Epreuves dynamiques :**

— *Le test de Thorn* ou épreuve de stimulation à l'ACTH

— doit être pratiqué par perfusion intra-veineuse pendant 8 h, 2 jours de suite, de 25 mg d'ACTH ;

— cette stimulation entraîne habituellement une réponse massive en valeur absolue, mais comparable en pourcentage d'augmentation à celle du sujet normal :

les 17-OH sont multipliés par 3 ;
les 17-Céto sont multipliés par 2 ;

— *Test à la métopirone :* administration pendant 48 h de SU 4885, l'élimination des 17-OH urinaires est augmentée.

— *L'épreuve de freinage par la dexaméthasone* (3 mg par jour, 5 jours de suite par voie orale), réalise un freinage pratiquement nul ou inférieur à 30 % ; alors qu'une épreuve positive se traduit par un freinage supérieur à 80 %.

B. LES AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES :

a) **Les troubles de la glyco-régulation :**

— légère hyper-glycémie à jeun ;

— courbe d'hyperglycémie provoquée, de type diabétique : montée excessive de la branche ascendante avec

élévation de la flèche, suivie d'une descente rapide qui traduit l'hyper-insulinisme réactionnel.

b) **Modifications hématologiques :**

— polyglobulie inconstante entre 5 et 6 millions ;
— hyperleucocytose modérée, avec chute des éosinophiles.

c) **Troubles du métabolisme hydro-électrolytique :**

— hyper-natrémie, hypochlorémie, hypo-kaliémie, élévation de la réserve alcaline ;
— élévation modérée du cholestérol sanguin ;
— la calcémie et la phosphorémie sont généralement normales ;
— les phosphatases alcalines peuvent être élevées en cas d'ostéoporose.

4) **L'examen doit être complété par :**

a) **Une radiographie de la selle turcique :**

— elle est normale, bien que l'on rencontre souvent l'aspect d'une apophyse clinoïde postérieure rongée par l'ostéoporose et abrasée par la décalcification.

b) **Un examen du champ visuel et du fond d'œil :**

— cet examen est le plus souvent normal.

c) **Un examen radiologique des surrénales :**

— la meilleure technique consiste à pratiquer, sous rétro-pneumo-péritoine, une série de tomographies de face et de profil, après urographies pour bien situer les images par rapport aux reins ;
— dans les cas d'hyperplasie, on observe une augmentation modérée des 2 surrénales, et surtout on peut éliminer une tumeur unilatérale ;
— cependant, il faut insister sur les difficultés assez fréquentes d'interprétation des clichés, et ne tenir compte que des augmentations importantes.

5) **L'évolution spontanée**

a) **Les signes cliniques s'aggravent, par poussées**

— le visage est déformé, monstrueux ;
— l'asthénie est extrême ;
— le psychisme est profondément atteint ;

— l'amyotrophie et l'ostéoporose douloureuse sont très marqués ;

— l'aménorrhée est absolue, et le syndrome hémorragique patent.

b) La mort survient dans un délai de 5 à 7 ans, du fait :

— d'une infection intercurrente, favorisée par le diabète ;

— d'une défaillance cardiaque ;

— et surtout d'une hémorragie cérébrale ou cérébro-méningée, secondaire à l'hypertension croissante.

II. DIAGNOSTIC

C'est essentiellement un diagnostic étiologique qu'il faudra compléter d'un diagnostic différentiel.

A. POSITIF : Il repose sur

a) **L'examen clinique :**

1. L'interrogatoire : mode d'installation.
2. Signes généraux : altération ou conservation de l'état général.
3. Signes physiques.
4. Les examens complémentaires : fond d'œil.

b) **L'examen radiologique :**

— Tomographies de la selle turcique.

— Rétro-pneumo-péritoine associé à une urographie intra-veineuse.

c) **Les examens biologiques dynamiques :**

— Les épreuves de stimulation :
  — test de Thorn,
  — épreuve à la métopyrone.

— Les épreuves de freinage par la dexaméthasone.

B. ETIOLOGIQUE

Ces examens permettent en général d'identifier les trois origines possibles principales.

a) Dysrégulation hypothalamique.

b) Tumeur hypophysaire.

c) Tumeur surrénalienne.

d) Enfin il pourra s'agir d'hypercorticisme fonctionnel.

a) **Dysrégulation hypothalamique.**

C'est en quelque sorte la maladie de Cushing. Elle réalise une hyperplasie bilatérale.

— *Clinique :*

—Femme entre 30 et 50 ans.

— Installation lente et insidieuse.

— Pas de virilisme.

— *Radio :*

— Elimine une tumeur de la selle turcique.

— *Biologie :*

— 17-OH : 10 à 20.

— Les 17-Céto sont moins augmentés.

— Les 17-OH augmentent aux épreuves de stimulation.

— Le freinage fort, réduit partiellement leur taux.

b) **Tumeur hypophysaire :** adénome basophile ou chromophobe.

— *Clinique :* tableau proche du précédent, mais souvent :

— Mélanodermie.

— Troubles oculaires : hémi-anopsie bi-temporale.

— *Radio :*

Elargissement dans tous les sens de la selle turcique, avec parfois effondrement du plancher.

— *Biologie :*

Les perturbations sont identiques, mais le test de Thorn est négatif.

C. TUMEURS SURRÉNALIENNES :

α : *Les adénomes :* Ce sont des tumeurs jaunâtres, d'un poids variable pouvant aller jusqu'à 30 ou 40 g, s'accompagnant d'atrophie du tissu glandulaire voisin et de la glande opposée.

— Ils sont parfois bilatéraux.

— Il existe toutes les transitions entre l'adénome véritable et les surrénales hyperplasiques farcies de petits adénomes.

— Les adénomes sécrétants volumineux sont l'apanage de la femme.

— Leur tableau est sensiblement identique à celui réalisé par les hyperplasies.

Les 17-OH sont souvent moins élevés, et l'épreuve de freinage est parfois positive.

β : *Les tumeurs malignes hypersécrétantes :*

— Elles sont 5 fois plus rares que les hyperplasies.

— *Clinique :*

Elles réalisent le même tableau qu'une maladie de Cushing sévère.

— Altération de l'état général.

— Evolution rapide.

— Constatation d'une tumeur dans une fosse lombaire.

— Découverte de métastases et surtout existence de :

chez la femme :

signes de virilisation,
pilosité de type masculin,
hypertrophie clitoridienne,
atrophie mammaire.

chez l'homme :

gynécomastie,
atrophie testiculaire,
régression des caractères sexuels secondaires.

— *Biologie :*

Les signes biologiques sont très évocateurs.

— Le taux des 17-OH et 17-céto est très élevé, avec un pourcentage important de déhydro-épiandrostérone.

— Absence totale de réponse cortico-surrénale aux épreuves de stimulation et de freinage.

— *Radio :*

On constate, en général, une masse arrondie, opaque, unilatérale, qui, souvent, déplace ou abaisse le rein, alors que de l'autre côté la surrénale paraît petite ou absente.

— L'interprétation radiologique est cependant souvent difficile, aussi lorsque la radio est en désaccord avec le contexte clinique et biologique, l'exploration chirurgicale s'impose pour lever le doute.

D. HYPERCORTICISMES FONCTIONNELS :

1. L'hypercorticisme thérapeutique :

— Il est fréquent au cours de la corticothérapie au long cours, et s'estompe avec l'arrêt du traitement responsable.

— Il faut placer dans ce chapitre les syndromes Cushingoïdes observés au cours des traitements par l'isoniazide, bien que le mécanisme soit totalement différent.

2. L'hypercorticisme para-néoplasique :

— Les observations de syndrome de Cushing apparaissent au cours de certains cancers. Dans près de la moitié des cas, le cancer primitif est broncho-pulmonaire ; viennent ensuite les tumeurs du thymus et du pancréas. Mais presque tous les cancers viscéraux peuvent s'accompagner d'hypercorticisme.

— L'hypercorticisme para-néoplasique possède certaines particularités qu'il convient de souligner :

- la moitié environ concerne des femmes, alors que les cancers en cause ont une nette prédilection pour l'homme ;
- le syndrome endocrinien est quelquefois découvert après ou en même temps que la tumeur, mais le plus souvent l'hypercorticisme se manifeste le premier en date.

— *Clinique* :

— L'obésité y est plus rare que dans le syndrome habituel.

— Le diabète y est plus fréquent.

— L'asthénie musculaire est presque constante et très intense, au point de réaliser une pseudo-paralysie analogue à celle du syndrome de Cohn, d'autant qu'elle est également en rapport avec une hypo-kaliémie.

— La mélanodermie de type addisonien est très fréquemment observée ; cette pigmentation cutanée au cours d'un hypercorticisme doit donc faire soupçonner une origine hypophysaire, mais aussi para-néoplasique.

— *Biologie :*

Dans le tiers des cas, l'hypercorticisme est purement biologique :

— Les éliminations urinaires des 17-céto et des 17-OH sont très augmentées.

— La stimulation par l'ACTH donne des réponses variables.

Le greinage par la dexaméthasone, même à doses élevées, est incapable de réduire l'élimination des corticostéroïdes.

— Beaucoup plus caractéristique encore est l'alcalose hypo-kaliémique : la kaliémie est inférieure à 3 m Eq et peut descendre à des chiffres très bas.

Le taux des bicarbonates est toujours supérieur à 30 m Eq.

— L'aldostérone urinaire, fait capital, est normale.

— *Evolution :*

Quand le syndrome endocrinien et la tumeur sont reconnus, l'évolution est rapidement mortelle, dans un délai qui excède rarement un an. Les lésions surrénales des sujets ayant présenté un hypercorticisme para-néoplasique consistent habituellement en une hyperplasie simple.

3. **Les hypercorticismes dits d'entraînement :**

Ils s'observent chez les gros mangeurs, en particulier aux alentours de la puberté ou de la quarantaine.

— *Clinique :*

Il s'agit d'un syndrome Cushingien où manquent toujours l'ostéoporose, l'aménorrhée et les troubles psychiques.

L'hypertrichose reste discrète, mais les troubles de la glyco-régulation sont souvent notables.

— *Biologie :*

L'épreuve de freinage à la dexaméthasone est décisive car elle effondre les éliminations stéroïdiennes, et les ramène à des chiffres normaux, à l'inverse de ce que l'on observe dans la maladie de Cushing où le greinage est nul ou négligeable.

— *Evolution :*

Sous la seule influence du régime restrictif et de la réduction pondérale, les signes d'hypercorticisme s'estompent rapidement, tandis que les éliminations hormonales reviennent à la normale.

E. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

— **Les obésités :**

— pléthoriques,
— ménopausique,
— para-pubertaire.

— **Les autres hypercorticismes :**

1. *Syndrome androgénique,* ou génito-surrénal :
— virilisation totale chez la femme,
— hypersécrétion d'androgènes.

2. *Syndrome de féminisation chez l'homme :*
— gynécomastie,
— atrophie testiculaire,
— diminution des corticostéroïdes,
— élimination urinaire des œstrogènes.

3. *Hyperaldostéronisme :* lié à une tumeur donnant un excès d'aldostérone.
— rétention sodée,
— hypo-kaliémie,
— hyper-kaliurie,
— crises tétaniques,
— augmentation de l'aldostérone urinaire.

— **Possibilité de tumeur hypophysaire** après surrénalectomie bilatérale.

III. FORMES CLINIQUES

a) **Les formes symptomatiques :**

Elles sont surtout représentées par les formes frustes ou incomplètes qui sont habituellement des formes de début se traduisant par 2 ou même 1 seul symptôme clinique ; c'est ainsi que le malade peut se présenter :

— tantôt comme un obèse,
— ou comme un hypertendu banal,
— tantôt comme un rhumatisant, en raison de ses douleurs vertébrales,
— tantôt comme un diabétique,
— bien souvent c'est une perturbation du cycle menstruel qui motive la consultation.

b) **Les formes selon le terrain :**

— chez l'homme, la maladie est rare,

— chez l'enfant, l'hypercorticisme par hyperplasie est exceptionnelle avant l'âge de 10 ans. La survenue d'un syndrome de Cushing dans la première décade de la vie doit toujours faire suspecter une tumeur maligne cortico-surrénale. Ses manifestations cliniques sont comparables à celles de l'adulte ; un signe très particulier à noter : l'arrêt total de la croissance.

c) **Les formes étio-pathogéniques :**

Ce sont celles que nous avons étudiées dans le diagnostic étiologique.

IV. TRAITEMENT

1) **Traitement de l'hyperplasie :**

— Si on a la preuve d'une tumeur hypophysaire, la surrénalectomie est contre-indiquée, en raison du risque de découplage brutal qui entraînerait une extension rapide de la tumeur. Il faut donc agir sur l'hypophyse et recourir :

— soit à l'ablation chirurgicale,
— soit à la radiothérapie externe,
— soit à l'implantation locale d'isotopes radioactifs ou d'yttrium.

— S'il n'y a pas de tumeur hypophysaire décelable, le traitement de choix est la surrénalectomie bilatérale totale pratiquée en un ou deux temps suivant les cas, qui nécessitera ensuite un traitement substitutif comme chez les addisoniens.

Mais dans les suites de l'intervention, la surveillance de l'hypophyse est indispensable : en effet, la surrénalectomie peut favoriser le développement d'une tumeur hypophysaire.

2) **Traitement de l'hypercorticisme par tumeur surrénalienne :**

— L'ablation chirurgicale s'impose après exploration bilatérale lorsque les examens radiologiques n'ont pu préciser le côté.

— Les risques post-opératoires sont dominés par l'atrophie de la surrénale contro-latérale, d'où la nécessité d'une préparation médicale soigneuse et d'un traitement post-opératoire. Dans les suites, il est donc indispensable de contrôler périodiquement les éliminations hormonales.

PRÉSENTATION DE 4 OBSERVATIONS

OBSERVATION DE M. S.-A... Paul (35 ans)

Ce malade est entré dans le service du Pr DARNAUD en février 1968.

1) **Histoire de la maladie actuelle :**

— **En août 1967,** le malade ressent les premiers symptômes :

— céphalées, nuqualgies,
— impression d'enflure de tout le corps à l'effort,
— douleurs dans les genoux,
— asthénie,
— sensation de striction au niveau de la gorge,
— sa tension artérielle est à 17-11.

Il est *hospitalisé* à Montpellier, où le Pr MIROUZE diagnostique un *Cushing évolutif* avec *insuffisance cardiaque.*

Un rétro-pneumopéritoine est pratiqué : on découvre une hyperplasie surrénalienne prédominant à gauche.

Il est *opéré à Carcassonne* le 12-1-68 :

— surrénalectomie gauche,
— splénectomie.

2) Il entre à **Purpan en mars 1968 pour compléments d'examen.**

— *A son entrée :*

— Il a l'aspect typique d'un malade atteint de maladie de Cushing :

— érythrose faciale,
— obésité facio-tronculaire,
— vergetures : atrophie musculaire,
— poids : 79 kg pour une taille de 1,67 m (il a pesé 95 kg dans le passé).

— Sa T.A. varie de : 17 à 21 de maxima, 7 à 12 de minima.

— Il présente en outre une *dyspnée d'effort.*

— On note, au niveau de la face interne de la jambe gauche, l'existence *d'ulcérations* atypiques nécrotiques, apparues dès le début de la maladie, et qui ne subit aucune régression malgré une antibiothérapie locale.

— Des *dosages hormonaux* ont été pratiqués : les 17 cétostéroïdes sont de 55,5 mg/24 h et les 17 hydroxy-corticoïdes sont de 35,6 mg/24 h pour une diurèse de 2,25 l. Le 2e jour, ils passent respectivement à 39,7 mg/24 h et 12,6 mg/24 h pour une diurèse de 1,82 l.

Après 4 jours de *Dectancyl :* 4 comprimés à 0,5 mg/j.

Les taux s'abaissent :		(1er jour)	(2e jour)
	17 céto :	15,5	14,2
	17 hydroxy :	20,9	24

Le freinage porte donc sur les 17 céto.

— La *radio* montre :
— au niveau de la colonne dorso-lombaire, une ostéoporose accusée,
— au niveau de la selle turcique, une déminéralisation.

3) Devant la persistance de l'hyper-corticisme, homologuée par l'élévation du taux des stéroïdes urinaires, l'intervention sur la surrénale D est décidée.

La surrénale droite est pratiquée le 29 mars 1968, par le Professeur GÉDÉON.

Compte rendu opératoire : incision sous-costale transverse, avec résection de la 11e côte.

Découverte de la surrénale, qui est hyperplasique. Libération un peu laborieuse, en raison de l'exploration de la première intervention. La veine surrénalienne est identifiée et liée. Exérèse de la surrénale. Contrôle de l'hémostase. Fermeture sans drainage, sous antibiothérapie.

— Etude histologique de la surrénale droite :

4) **Histologie de la surrénale droite :** Son poids est de 23,5 g.

Elle est volumineuse, Son architecture corticale est conservée. Les cellules de la fasciculée sont volumineuses ; leurs cytoplasmes sont chromophiles, à charge lipidique faible. La glomérulée est peu développée.

— Le malade est transféré en médecine Nord avec le traitement suivant :
  — cortisone intra-musculaire : 25 mg,
  — hydrocortisone per os : 20 mg/jour,
  — percortène cristallisé intra-musculaire : 1 injection tous les 15 jours, alterner avec stérandryl retard intra-musculaire, l'autre semaine.

5) Il reste dans le Service du 10-4-68 au 7-5-68, pour obtenir un **nouvel équilibre hormonal.**

— *A son entrée :*
  — bon état général,
  — diminution de l'érythrose,
  — mais persistance de l'ulcération.

— *A sa sortie :*
  — tension artérielle : 15-10,
  — poids : 75 kg,
  — jambe : l'ulcération est cicatrisée,
  — les dosages hormonaux montrent des taux normaux :
    17 céto : 3,8 et 3,6 mg/24 h.
    17 hydroxy : 4,3 et 4,2 mg/24 h.

— Il demeure une cyphose qui est à rééduquer.

— Son traitement de sortie est le suivant :
  — hydrocortisone Roussel : 20 mg/j,
  — percortène cristallisé : 1 semaine sur 2,
  — androtardyl 100 : l'autre semaine.

6) **Le 29-11-68 :**
  — bon état général,
  — tension artérielle : 13-8,
  — il reste encore une ostéoporose dorso-lombaire.

7) **Le 17-7-69 :** Le malade a subi une véritable « résurrection ».

La rééducation a permis une reprise de 2 cm.

— Le traitement demeure identique.

OBSERVATION DE MADAME R...

1) **Le 17-8-62 :**

Cette malade vient en consultation dans le service du Professeur DARNAUD à Purpan, pour une *obésité* : en effet, âgée de 28 ans, elle a grossi de 19 kg en 2 ans, passant de 62 kg à 81 kg pour une taille de 1,69 m. Depuis 1960, elle constate donc :

— une obésité tronculaire à l'occasion d'une grossesse qui se termine en 1961 par un accouchement prématuré (8 mois) d'un enfant mort à 2 jours,

— un hirsutisme,

— un « cou de bison »,

— des vergetures rouges sur les cuisses et l'abdomen,

— des bouffées de chaleur, des sueurs, une asthénie,

— une hypo-ménorrhée régulière (28 j).

— Mais ce qui domine le tableau, en plus de l'obésité, ce sont des *troubles psychiques* importants à type d'angoisses et d'irritabilité.

Elle avait été opérée, en 1959, de 3 kystes de l'ovaire droite, pesant au total 10 kg.

— A cette époque-là, les 17 céto étaient à 20 mg/24 h.

Elle repart avec le traitement suivant :

— régime amaigrissant,

— étinyl-œstradiol pendant 10 jours,

— cycromel.

2) **Le 20-10-62,** elle revient en consultation :

— amaigrissement : le poids s'est stabilisé à 76 kg,

— le tour de taille est passé de 94 cm à 88 cm,

— le tour de hanches est passé de 111 cm à 105 cm,

— le syndrome fonctionnel s'est amélioré,

— les 17 céto sont à 24 mg/24 h.

On lui conseille le traitement suivant :

— régime + linyl,

— éthinyl, cycromel,

— dectancyl.

3) **Le 28-12-62 :**

Son état est stationnaire ; le poids reste inchangé malgré le régime.

— Les 17 céto sont à 24 mg/24 h,

— les 17 hydroxy sont à 9,9 mg/24 h.

4) **Le 10-7-63 :**

— Son poids est de 80 kg.

— Sa tension s'est élevée à 18/9.

Un rétro-pneumo-péritoine est pratiqué le 13/7 ; il montre une image pseudo-tumorale au-dessus de la surrénale gauche.

— Le traitement est le suivant : Nastéron, calcium.

5) **Le 4-9-63 :**

Elle est opérée par le Professeur LAZORTHES à la clinique du Parc, de la surrénale gauche. Celle-ci, analysée par le Docteur MOREAU, apparaît comme histologiquement normale ; elle est cependant hyperplasiée.

6) **Le 18-1-64 :**

— son poids est de 83 kg,

— sa glycémie est passée de :
1,50 à 1,22,
1,95 à 1,32,

— les 17 céto sont à 13,9,

— les 17 OH sont à 11,2,

— troubles psychiques : angoisse, idée de suicide.

7) **Le 12-6-64 :**

La surrénalectomie droite est pratiquée à la clinique du Parc. Le volume de cette surrénale est 10 fois le volume normal.

8) **Le 25-8-64 :**

— elle pèse 80 kg et sa tension est à 14/8,

— la pilosité est inchangée.

Son traitement est le suivant : hydrocortancyl - nastéron.

9) **Le 16-1-65** : Première crise addisonienne grave à Mazamet.

— Après un épisode grippal, suivi d'un choc affectif (mort d'une amie), la malade tombe soudain dans un état comateux qui persiste 2 jours. On note alors :

— une fièvre,
— prurit intense,
— excitation,
— déshydratation.

— Le taux de K est de *1,2 m. Eq.*

Elle repart avec le traitement suivant : Potassion, cyclo 3.

A noter que la malade n'a jamais voulu prendre de cortisone par voie buccale, et n'a reçu qu'une ou 2 injections de Percortène en 3 ans. Elle ne veut pas suivre de traitement cortisonique, de peur que son obésité réapparaisse.

10) **En 1968** : Deux autres crises addisoniennes (mars, août).

11) **En décembre 1970** : Crise addisonienne grave.

— La crise débute par :

— une anorexie,
— une polyurie,
— une déshydratation,
— hypo-tension à 10 de maxima.

— Une injection de syncortyl n'améliore pas le syndrome, et la malade sombre peu à peu dans le coma.

— Grâce aux perfusions à base de cortisone, elle reprend conscience en quelques heures.

— Au bout de 10 jours, elle quitte la clinique de Mazamet.

12) **Actuellement,** elle ne se soigne toujours pas, et refuse tout traitement cortisonique.

— Il reste encore quelques signes fonctionnels :

— des troubles nerveux : irritabilité,
— des céphalées, une asthénie,
— des douleurs articulaires.

— Sa T.A. est à 13/7. Son poids est de 77 kg.

OBSERVATION DE MADAME A... (50 ans)

1) **Histoire de la maladie :**

— Il s'agit d'une malade présentant un syndrome de Cushing dont les premiers signes cliniques sont devenus manifestes en 1961.

En 1961 :

— obésité de type Cushingoïde : 66 - 80 kg,
— hirsutisme,
— hypertension artérielle à 22-11,
— c'est une sciatique qui domine le tableau ; douleur rapportée à une hernie discale, semblant confirmée par une opacification du canal rachidien.

Le 3-4-1963 : Intervention par le Professeur LAZORTHES sur une hernie discale.

En juillet 1963 : Des dosages hormonaux urinaires sont pratiqués, qui montrent des taux très élevés ; l'épreuve de freinage par la dexaméthasone reste sans effet.

— Le rétro-pneumo-péritoine montre une image ronde dans la région surrénalienne gauche.

— Le diagnostic d'adénome hypersécrétant est envisagé.

En septembre 1963 : La surrénalectomie gauche est pratiquée : aucun adénome n'est découvert, et l'hyperplasie cortico-surrénalienne est discrète.

— De 1963 à 1964 : la malade reste sous traitement hypotensif.

— Plusieurs infiltrations lombaires sont faites par son médecin traitant. Mais la douleur radiculaire devenant intense, une *radiculotomie* (L5 S1) est pratiquée à Montpellier par le Professeur GROS, en **août 1964.**

En 1965 :

— L'hypertension artérielle majeure à 22-11 persistante provoque une surcharge ventriculaire gauche importante.

— Le test à la régitine montre les résultats suivants :
  — la tension qui était de 28-18 s'abaisse à 22-12 pendant 3 jours, puis remonte à 27-14, 5 jours après le test ;
  — au *fond d'œil :* les artères sont grêles et argentées ; on voit des images hémorragiques en flammèches para-vasculaires, et des exsudats de type diabétique bilatéraux (stade III).

Octobre 1963

Noël 1967

Après surrénalectomie totale bilatérale.

En 1966 :

Des radios de la colonne lombaire et du disque lombo-sacré montrent :

— une discrète déminéralisation de l'ensemble de la colonne lombaire ;

— une hauteur normale des corps vertébraux et des disques inter-vertébraux lombaires ;
— discrète diminution relative de hauteur du disque charnière ;
— une discrète déformation arthrosique antéro-marginale du plateau supérieur de L1 et du plateau supérieur de D12.

— De plus on note une polyglobulie à 5.700.000/mm3.

— L'épreuve d'hyperglycémie provoquée (absorption de 50 g de glucose dans 200 cc d'eau) montre qu'il existe un *diabète latent :*

— Glycémie à jeun : 1,06 g %.
1/2 h après glucose : 1,88 g %.
1 h après glucose : 2,47 g %.
1 h 1/2 après glucose : 2,16 g %.
2 h 1/2 après glucose : 1,21 g %.

— Glycosurie à 2,5 g %.

— Le traitement par *l'Op' DDD* provoque une amélioration des tests de Thorn.

Mais la prise de ce médicament à raison de 30 g/j pendant 3 semaines et 4 g/j pendant 1 mois, entraîne des nausées, des ecchymoses, des œdèmes des membres inférieurs.

Novembre 1966 :

— Devant la persistance des anomalies morphologiques, et des douleurs lombo-sacrées, et la menace cardio-vasculaire se précisant, la *surrénalectomie droite* est envisagée. Elle est pratiquée le 24 novembre 1966 par le Professeur GÉDÉON après un bilan endocrinien complet.

— *Compte rendu opératoire :* grande incision sous-costale transversale droite. Résection de l'extrémité antérieure de la 11e côte. Découverte assez aisée de la surré-

Glande surrénale droite.
(Grandeur nature).

Différents dosages hormonaux et test de Thorn

DATES	VOLUME URINAIRE	CRETININE	17 CETO avant A.C.T.H.	17 HO avant A.C.T.H.	17 CETO après A.C.T.H.	17 HO après A.C.T.H.
	(en litres)		mg/24 h	mg/24 h	mg/24 h	mg/24 h
27-3-63	1,06	1150	20,3	15,9		
8-7-63	0,80	1340	17,6	9		
20-12-63 ..	1,18	1130	13	9,5		
8-1-65	1,95	975	16,9	13,2		
9-9-65	1,73	865	8	10,6	15,8	12,3
			7,7	6,1	15,3	11,6
3-11-65 ..	1,40		14,6	9		
	1,50		15,1	8,6	24	17,5
Traitement par l'OP' DDD						
17-6-66	1,75		8,5	6,1	15,8	12,1
	1,20		7,7	4,3	15,3	11,6
Après la deuxième opération						
18-12-66 ..	1,01	660	6,6	5,7		
	1,40	700	5,1	5,3		

nale qui est visiblement hyperplasique. Libération progressive de la glande suivant la technique habituelle.

La veine est liée sous contrôle de la vue : 2 ligatures dont une montée du côté cave. Contrôle de l'hémostase. Fermeture plan par plan sans drainage.

— *Examen histologique de la glande :*

La surrénale est très volumineuse, elle pèse 15 g. Sa structure est homogène, sans formation nodullaire intra-capsulaire. L'hyperplasie porte sur l'ensemble du tissu cortical des zones fasciculée et réticulée. Les cellules sont soit spongiocytaires, soit sombres. Elles sont groupées en cordons épais, soit en petits nodules micro-adénomateux. Les noyaux cellulaires sont ronds, réguliers, sans prolifération. Dans les territoires centraux para-veineux de la glande, les cytoplasmes contiennent des pigments d'usure. La médullaire est normale.

— *Les suites opératoires sont favorables :* la tension artérielle passe à 20-10 au cours des premiers jours, puis se stabilise par la suite aux environs de 21-10.

Sur le plan hydro-électrolytique, la malade est équilibrée quotidiennement par :

— *Hydrocortisone Roussel :* 150 mg en perfusion au début, puis doses dégressives de 100 mg, 75 et 50 mg d'hydrocortisone intra-musculaire, enfin à partir du 5 décembre : 4 comprimés d'hydrocortisone et avant son départ 3 comprimés.

Sur le plan général : l'évolution est également favorable, mise à part la survenue, quelques jours après l'intervention, d'un hématome pariétal douloureux au niveau de la fosse iliaque droite.

A sa sortie d'hôpital, le traitement est le suivant :

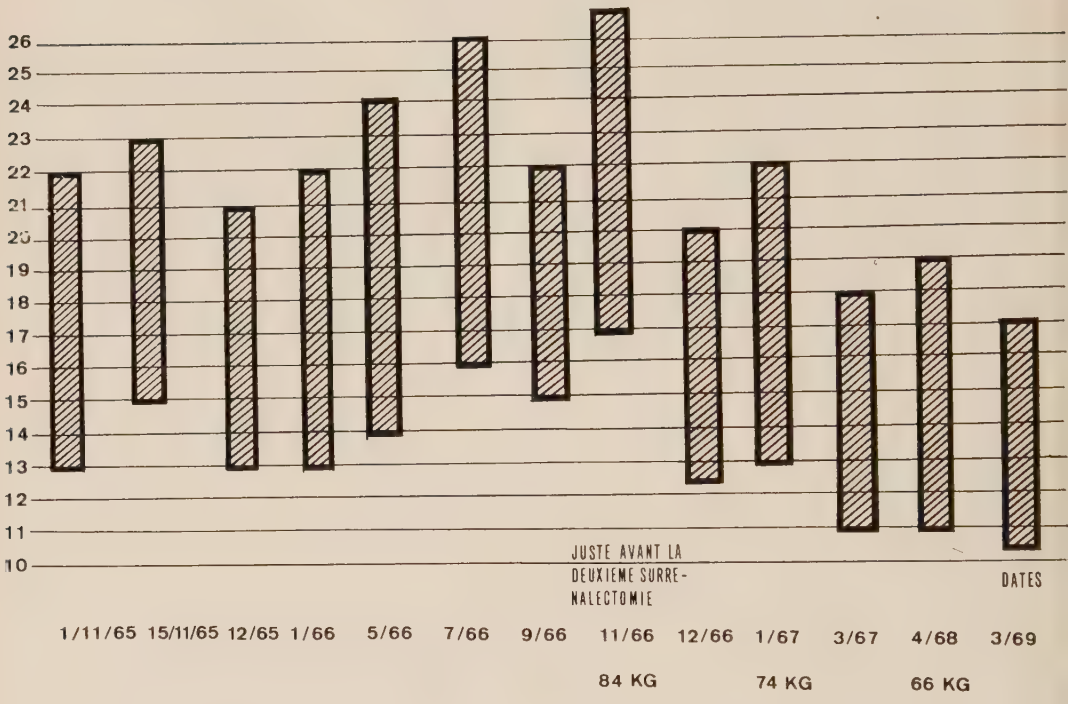
— 2 Aldomet par jour,
— 2 Percortène par mois,
— 0,10 mg d'Hydrocortisone par jour.

En 1967 :

La malade a repris son poids normal, 6 mois après l'opération. Sa tension artérielle s'est stabilisée à 16-10 ou 17-11.

T.A.

Evolution du poids et de la tension artérielle au cours de la maladie



Actuellement : sa tension artérielle est toujours stabilisée.

— La malade ressent encore une faible douleur lombaire irradiant surtout dans la jambe droite, et parfois une dyspnée d'effort.

Tous les autres signes de la maladie ont totalement disparu. Cette ancienne malade a pratiquement repris une activité normale.

— Son traitement d'entretien est :
- — Percortène : 25 mg : 1 injection intra-musculaire/mois.
- — Hydrocortisone Roussel : 0,10 mg/jour.
- — Parfois 1 Aldomet, quand la tension artérielle s'élève un peu.

OBSERVATION
DE MADAME H.-T... Jeanine (47 ans)

1) Cette malade est hospitalisée en **1957** pour une mise en observation :

Depuis 1940, elle constate que ses règles deviennent irrégulières, puis s'arrêtent :

— aménorrhée,
— puis début d'allopétie,
— hirsutisme.

Depuis avril 1957, les signes fonctionnels suivants apparaissent :

— baisse de l'acuité visuelle,
— impression de points lumineux et scintillants devant les yeux,
— œdème des membres inférieurs ; douleur à type de lourdeur à la station debout et à la marche, prédominant à la cheville et au mollet droit.

Examen à l'entrée :

— malade assez forte : obésité prédominant sur le tronc et à la racine des membres. Les membres inférieurs demeurent relativement maigres,
— érythrose faciale (tempes et front),
— allopétie frontale,
— hirsutisme,
— vergetures abdominales.
— hypertension artérielle : on découvre une tension artérielle à 20-14.
— Troubles trophiques : la peau est chaude et humide, avec des plaques pigmentées.
— Oscillométrie :
à D, tous les pouls passent, sauf la tibiale postérieure ; à G, tous les pouls sont perçus.

Examen ophtalmologique :

— Œil droit : 6/10. Œil gauche : 9/10.
— Fond d'œil normal.
— Tension artérielle rétinienne : 90.

Examen de laboratoire :

— V.S. : 12 à la 1re heure, 20 à la 2e heure.

Exploration hormonale : test de Thorn.

avant ACTH
— 17 céto :
1er jour : 14,3 mg/24 h (diurèse : 0,68 l)
2e jour : 19,4 mg/24 h (diurèse : 1,33 l)
— 17 hydroxy :
8 mg/24 h (diurèse : 0,68 l)
12,1 mg/24 h (diurèse : 1,33 l)

— 17 céto :
1er jour : 12,5 (diurèse : 1,04 l)
2e jour : 16,8
— 17 hydroxy :
1er jour : 13,7 (diurèse : 1,04 l)
2e jour : 20,8

— Il n'y a pas de diabète manifeste.

— Le 9 mai 1957, un rétro-pneumo-péritoine est pratiqué : il montre que le rein gauche est abaissé par une masse au-dessus.

On découvre un *Cushing évolutif.*

2) Après cette hospitalisation où l'on fait le diagnostic de maladie de Cushing, la malade passe 1 mois chez elle, sous traitement par le cortancyl.

3) Puis elle rentre en clinique pour surrénalectomie gauche, mais sur l'avis du Docteur GALINIER, la décision opératoire est repoussée en raison d'une insuffisance cardiaque.

4) Pendant un an, elle reste chez elle, avec un traitement cardio-vasculaire et du cortancyl. Pendant cette période, elle mène une activité restreinte, mais aucune aggravation n'apparaît.

5) **Le 20 juin 1960 :** Fracture du col du fémur D : elle entre à la Clinique du Parc où elle est soignée par le Docteur SOUQUET (enclouage du col du fémur).

En même temps, se manifestent 2 crises de coliques néphrétiques à un mois d'écart, l'une à droite, l'autre à gauche.

6) **En octobre 1960,** elle rentre chez elle, mais au bout de trois semaines : tassement de vertèbres (L 1 écrasé).

7) Nouvelle hospitalisation à la Clinique du Parc, où on la met dans une coquille.

Le 15 novembre 1960 : Surrénalectomie gauche, à l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire, on remarque que l'hyperplasie portait uniquement sur la réticulée.

8) Elle reste chez elle jusqu'en mars 1961 : allongée, massages.

Puis, pendant 2 mois, on essaie une rééducation, à Lavaur. Mais la fragilité du squelette pose de gros problèmes, ainsi qu'une tension artérielle à 17-9.

9) **Le 22 juin 1961** : Elle subit une surrénalectomie droite subtotale.

On trouve une surrénale légèrement augmentée de volume, avec une hyperplasie réticulée modérée.

10) **Le 1er juillet 1961 :** Elle entre dans le Service du Professeur DARNAUD pour un bilan de sa maladie.

— *Examen à l'entrée* :
  — faciès lunaire, tronc volumineux par rapport à ses membres grêles,
  — allopétie frontale nette, barbe apparente. Hirsutisme net, poils pubiens abondants,
  — érythrose faciale, pigmentation brûnatre des jambes,
  — tension artérielle : 13-8.

Radio : Ostéoporose majeure surtout au col du fémur droit, avec un tassement des vertèbres dorso-lombaires.

— Son *traitement* est le suivant :
  — Cortisone per os : 20 mg/jour.
  — Percortène suspension : 25 mg tous les 15 jours.
  — Durabolin intra-musculaire : une injection tous les 8 jours.
  — 20 séances d'ionisation calcique.

11) **Le 5 juin 1968,** elle revient en consultation :

— Sa morphologie est très améliorée.
— Il demeure une claudication résiduelle.
— Sa glycémie est de 0,80 g/l et sa calcémie : 90 mg/l.
— Le traitement est le suivant :
  — Hydrocortisone Roussel : 10 mg/jour.
  — Percortène cristallisé : 25 mg tous les 15 jours.

— Nastéron : pendant 15 jours
— Cycladiène : pendant 15 jours
tous les mois

12) **Le 28 novembre 1969** : Elle est revue à la consultation :

— Sa glycémie est de 0,75 g.
— Lipidiques totaux : 5,25 g.
— Cholestérol : 2,20 g.
— Na : 136 m. Eq. ; K : 4,3 m. Eq.
— Son état continue à s'améliorer, mais la claudication persiste toujours.

LA THÉRAPEUTIQUE

Les syndromes de Cushing sont à l'origine de multiples difficultés thérapeutiques. Celles-ci tiennent au fait que les désordres physio-pathologiques sont très complexes et que les altérations anatomiques en cause sont variables. Les traitements dont on dispose sont nombreux, et, de ce fait, leur choix souvent difficile ; ils sont souvent mutilants, mais les audaces thérapeutiques se trouvent largement justifiées si on les oppose à la gravité qui s'attache à un état d'hypercorticolisme prolongé.

Toutes les méthodes thérapeutiques modernes tendent à supprimer rapidement, par voie directe ou indirecte, cette véritable intoxication cortisolique.

LES MÉTHODES

I. LA SURRENALECTOMIE

Trois types d'intervention peuvent être proposés :

1) La surrénalectomie uni-latérale.

2) La surrénalectomie bilatérale subtotale.

3) La surrénalectomie bilatérale et totale.

1) La surrénalectomie unilatérale :

Son indication majeure est la *tumeur cortico-surrénale unilatérale,* que cette tumeur soit bénigne ou maligne.

Bien qu'unilatérale, lorsque la glande contro-latérale est atrophiée, cette intervention peut revêtir la gravité d'une surrénalectomie totale.

L'opération était jadis grevée d'une très lourde mortalité. Dans 40 % des cas, survenaient rapidement des accidents de choc rebelles aux thérapeutiques usuelles. Ces accidents, beaucoup plus fréquents et plus graves que dans les autres variétés de tumeurs cortico-surrénales, étaient imputables à l'atrophie de la surrénale opposée. Sur 8 patients ayant un adénome surrénalien opéré avant l'avènement de la Cortisone, SOFFER (1) eut à déplorer 4 décès entre la 12e heure et la 78e heure après l'intervention, et ce malgré la désoxycorticostérone et les extraits cortico-surrénaux totaux.

BRICAIRE et LAROCHE (2), de nos jours, rapportent les résultats suivants, observés chez 8 patients ayant un adénome bénin opéré :

— Une patiente a recouvré une fonction surrénalienne normale.

— Deux sont en état d'insuffisance surrénale, nécessitant des doses supplétives identiques à celles de sujets ayant présenté une maladie de Cushing traitée par surrénalectomie totale bilatérale (40 à 50 mg de Cortisone, et 50 mg de 9-Alpha-fluoro-hydrocortisone par jour).

— Pour 2, il y a eu confirmation anatomique de l'aplasie surrénalienne.

— Quatre ont une fonction surrénalienne insuffisante, mais excitable par l'ACTH avec une réponse très modérée ; de ce fait, la dose de cortisone pour certaines a pu être réduite à 10 ou 20 mg par jour.

Ainsi toute exérèse d'une tumeur surrénale devra être considérée comme une surrénalectomie totale et de ce fait sur le plan médical préparée et traitée comme telle.

— La voie d'abord est en général la lombotomie, si le diagnostic de tumeur et de côté a été fait. Si une hésitation persiste, l'indication d'une voie d'abord antérieure ou d'une double lombotomie pourra se discuter.

— Ainsi on peut visualiser les surrénales, identifier un adénome souvent rond, lisse, plus ou moins vasculaire, de teinte variable, et découvrir à son contact ou de l'autre côté une glande atrophique.

Dans d'autres cas, on pourra préciser les limites, le volume, l'extension d'une tumeur maligne. Il n'est pas sans intérêt de signaler que le décollement est souvent hémorragique, lorsqu'il s'agit d'une tumeur maligne.

La surrénalectomie unilatérale au cours des maladies de Cushing par hypertonie centrale, sans tumeur hypophysaire, paraît illogique, ce qui est du reste confirmé par plusieurs auteurs. Cependant, SOFFER (1) rapporte 4 rémissions complètes après une telle intervention, sur 7 cas traités ainsi.

Cependant, il ne faut pas se laisser abuser au décours d'une surrénalectomie unilatérale, par une rémission qui peut être très franche, mais éphémère. Très habituellement, les troubles réapparaîtront dans des délais variables, en général au bout de quelques mois. La rechute est toujours à redouter.

Certains auteurs, tels que SOFFER (1) et DECOURT (3), préconisent, pour éviter au mieux la récidive, d'associer à la surrénalectomie unilatérale une irradiation hypophysaire.

Ainsi donc, la surrénalectomie unilatérale doit être réservée presque exclusivement aux tumeurs de la surrénale et dans quelques cas privilégiés à certaines formes peu évolutives de la maladie de Cushing, sous le couvert ultérieur d'une radiothérapie hypophysaire ou d'une chimiothérapie, et d'une surveillance régulière et prolongée pour guetter la récidive.

2) **La surrénalectomie bilatérale subtotale :**

Cette intervention a été proposée de longue date, dans le cadre du syndrome de Cushing par hyperplasie surrénale bilatérale secondaire à une hypertonie centrale et sans tumeur hypophysaire.

De nombreuses controverses ont eu lieu sur les modalités d'exécution de celle-ci et ses résultats.

— En 1955 : COPE (4) et RAKER (5) concluaient sur une statistique de 46 cas, à l'intérêt d'une surrénalectomie totale d'un côté, subtotale des 9/10 de l'autre. Pourtant COPE signale des récidives et les souligne même.

— A la même époque, HARRISON (6) insistait avec THORN sur la nécessité d'une surrénalectomie totale et bilatérale.

— En 1961, ROBERTS et LATTIMER (7) estiment que l'intervention subtotale n'empêche pas la thérapeutique substitutive dans plus de la moitié des cas, et expose aux récidives dans 25 % des cas. Pour ces auteurs, la seule intervention logique est la surrénalectomie totale.

— A la même époque, MILES (8) préfère au contraire une intervention subtotale.

— DECOURT (3), en 1963, fait état, chez 3 malades ayant subi une surrénalectomie bilatérale subtotale, de 2 résultats satisfaisants et d'une rechute 3 ans après l'intervention à l'occasion d'une grossesse.

— SPRAQUE (9) souligne que la résection du tissu surrénalien, pour être efficace, doit être telle qu'elle soit suivie d'une insuffisance surrénale. De plus, la fréquence des récidives, après les surrénalectomies subtotales, est un argument supplémentaire de poids pour conduire à pratiquer l'ablation complète des 2 surrénales. Le processus qui a présidé à l'hyperplasie survit à l'intervention capsulaire et continue à surstimuler une surrénale réduite à l'extrême. Ultérieurement, il risque d'être le support d'un même hyperfonctionnement, donc d'une récidive.

— Récemment, cette intervention est proposée de nouveau par ANGELESCU (10), à condition d'y associer une radiothérapie hypothalamo-hypophysaire. Ainsi, la surrénalectomie subtotale n'apparaît donc pas comme une intervention satisfaisante lors des hyperplasies surrénaliennes, type maladie de Cushing.

3) **La surrénalectomie totale bilatérale :**

Cette intervention, couramment pratiquée depuis la découverte de la cortisone, fournit des résultats remarquables. Elle paraît la seule efficace dans les cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales.

Elle peut se faire en un temps ou en deux temps.

a) **Préparation du malade** à l'intervention :

L'opération était jadis grevée d'une très lourde mortalité. Dans 30 à 40 % des cas, survenaient des accidents de choc. C'est dire l'importance des soins pré, para et postopératoires, qui ont réduit considérablement, de nos jours, le risque opératoire.

— On peut réduire l'hyper-corticisme pendant 2 ou 3 semaines par l'Op' DDD.

— Le jour de l'opération, on administre de fortes doses de cortisone : 100 mg le matin, 50 mg quelques heures plus tard et éventuellement 10 mg de désoxy corticostérone.

— Pendant l'opération, une dose moyenne de 100 mg d'hémi-succinate d'hydrocortisone est perfusée lentement

par voie intraveineuse. De plus, dès l'incision, on injecte 100 mg d'acétate de cortisone intra-musculaire, dose qui sera renouvelée toutes les 6 à 8 heures pendant 4 jours.

b) **Les voies d'abord :**

La surrénalectomie bilatérale totale peut être réalisée par voie abdominale ou par voie lombaire, en un temps ou en deux temps :

La voie abdominale :

— *Avantages :* elle permet une exérèse par une incision unique.

— *Inconvénients :* en cas d'obésité très prononcée, elle est malaisée.

— A D, elle ne permet pas toujours une exérèse totale, car il existe des prolongements rétrocaves de la surrénale.

— Il est difficile de pratiquer l'hémostase de la veine capsulaire moyenne.

La voie lombaire :

La plupart des auteurs préfèrent une double lombotomie, selon la méthode de Young (11) car celle-ci n'impose pas un changement de position.

Cette voie d'abord a l'avantage de pouvoir être agrandie en réséquant une ou plusieurs côtes : on peut ainsi dégager la plèvre.

— Cope (4) et Miles (8) résument ainsi les impératifs chirurgicaux sur lesquels reposent *le choix* de la voie d'abord :

— l'abord doit être large, permettant une exploration complète de la loge surrénalienne ;

— il doit permettre une exploration éventuellement bilatérale, avec le minimum de manipulations pour aller d'une surrénale à l'autre ;

— l'hémostase des grands et petits vaisseaux (veine cave) doit être commode à réaliser.

c) **Surveillance post-opératoire :**

— *Du point de vue hormonal :* les jours suivant l'opération, il est nécessaire de poursuivre l'apport de cortisone à raison de 50 mg toutes les 6 ou 8 heures puis toutes les 12 heures, et de 5 mg de désoxycorticostérone tous les jours puis tous les 2 jours, puis 2 fois par semaine.

Mais il conviendra, éventuellement, de réduire la posologie de désoxycorticostérone en cas d'hypo-kaliémie majeure, et d'autant plus que l'effet de rétention sodée recherché peut être obtenu grâce aux doses massives de cortisone prescrites les premiers jours.

— Dès le 5e jour, s'il n'y a pas de troubles digestifs, la cortisone peut être donnée par voie buccale, à doses dégressives, l'équilibre définitif étant atteint grâce à des doses de 40 à 60 mg par jour.

De même la désoxycorticostérone intra-musculaire peut être remplacée par 1 ou 2 comprimés par jour de 9 alpha-gluoro-hydrocortisone à 50 mg chacun, pour maintenir un équilibre minéral.

— La surveillance doit être continue, toute menace de choc pouvant nécessiter une augmentation des doses, le recours à la voie veineuse, sans compter les ressources habituelles : réchauffement, administration de plasma, de sérums salé, glucosé, de potassium, tonicardiaques, néo-synéphrine, etc...

Il faut se méfier des accidents à retardement, pouvant apparaître au moment où l'on tend à relâcher la surveillance et le traitement. Il est souvent nécessaire de maintenir l'hormonothérapie pendant plusieurs semaines, durant lesquelles peuvent se manifester des accidents mineurs (tels que arthralgies, éruptions prurigineuses, douleurs abdominales, vomissements), cédant à la cortisone. Il faut compter avec le risque particulier de thromboses et d'embolies, d'infections secondaires, de troubles de la cicatrisation, appelant les mesures thérapeutiques appropriées. Ainsi, comme dans tout état d'insuffisance surrénale définitif, le point capital est la nécessité absolue d'une surveillance rigoureuse et permanente permettant d'adapter à tout moment la réanimation aux modifications cliniques et biologiques.

Du point de vue métabolique :

Parallèlement à ce traitement hormonal, la correction des divers troubles métaboliques doit être entreprise.

— Correction de l'hyper-glycémie : elle se fait grâce à l'administration de l'Insuline ordinaire, avant et pendant l'intervention.

— Correction de l'hypo-kaliémie : parfois il faut administrer 4 à 10 gr de Kcl dans les semaines qui précèdent

l'intervention ; en effet une déplétion potassique importante est peut-être une explication à certains collapsus brutaux rencontrés dans les suites opératoires immédiates.

— Correction des autres troubles hydro-électrolytiques : elle sera entreprise en tenant compte des pertes et des bilans biologiques répétés.

— Quant aux antibiotiques, ils doivent être mis systématiquement en place en raison du risque infectieux si fréquent chez ces patients, et de l'apport massif de cortisone. Ce traitement doit couvrir une gamme étendue de germes, Gram + et Gram —.

d) **Les suites opératoires :**

Les complications :

Elles ne sont pas toujours sans écueil.

Deux sont particulièrement fréquents : ce sont les thromboses veineuses, le retard de cicatrisation, et les infections.

— Ces risques de complications impliquent un traitement antibiotique systématique et font discuter l'usage des anticoagulants dès que les conditions chirurgicales le permettent. Ils doivent pousser à réduire au strict minimum la durée du décubitus pré et post-opératoire, et des perfusions post-opératoires, en particulier au niveau des membres inférieurs.

— La cicatrisation est souvent longue : des suppurations sont souvent observées.

Il est indispensable de préparer soigneusement les téguments qui sont souvent défectueux au cours du syndrome de Cushing.

Bricaire (2) rapporte les autres complications qu'il a rencontrées :

— Hématomes de la paroi et de la loge surrénalienne.

— Crise d'épilepsie ou d'agitation psycho-motrice.

— Un œdème aigu du poumon, lors d'une transfusion chez une patiente porteuse d'une insuffisance ventriculaire gauche.

— Plusieurs poussées hypertensives cédant dès la réduction des doses de cortisone.

— Un syndrome caractérisé par céphalées, tachycardie, nausées, élévation de la tension artérielle, cédant dès l'injection intraveineuse d'hémi-succinate d'hydrocortisone.

— Plusieurs fois des troubles digestifs à type de nausées parfois vomissements, et crampes des membres inférieurs, sans déséquilibre hormonal ou hydro-électrolytique.

— Des épanchements pleuraux réactionnels.

— Un syndrome de dénutrition avec hypo-protidémie et anémie.

Toutes ces explications sont retrouvées dans la littérature. On peut remarquer que tous ces incidents restent, malgré tout, rares, si l'on considère les risques fonctionnels et vitaux que comporte l'évolution spontanée d'un syndrome de Cushing.

La mortalité post-opératoire :

Elle reste faible, surtout depuis l'avènement de la cortico-thérapie et des progrès de la réanimation.

Bricaire (2) rapporte les statistiques suivantes :

— Pour les surrénalectomies totales bilatérales en 2 temps : sur 24 malades, il y eut 2 décès par embolie pulmonaire.

— Pour les surrénalectomies totales bilatérales en 1 temps : sur 6 cas, il n'y eut aucun décès.

e) **Les répercussions générales :**

Cette intervention entraîne certains désordres du fait que ces sujets sont accoutumés, en raison même de leur maladie, à une imprégnation importante de cortisone.

Il peut se créer :

— soit un état d'insuffisance cortico-surrénale : conséquence directe ;

— soit un découplage et une hypertonie fonctionnelle de l'hypophyse, se traduisant par l'extériorisation d'une tumeur hypophysaire, ou une mélanodermie.

α) L'insuffisance cortico-surrénale : elle est consécutive à une interruption volontaire (dans le but d'une exploration biologique) ou involontaire du traitement substitutif. Elle est tout à fait bénigne et rapidement réversible chez des sujets hospitalisés, soumis à une surveillance attentive.

Les signes cliniques qui précèdent la crise sont souvent atypiques : myalgies, température élevée, tachycardie, asthénie et nausées.

Le traitement doit être réajusté dès ces premiers signes : pour cela, il est important que tout sujet surrénalectomisé soit instruit des signes annonciateurs de l'insuffisance surrénale. Il suffit ensuite d'augmenter les doses de cortisone.

Cette insuffisance surrénale peut demeurer occulte, et ne se manifester que lors d'un stress.

β) La mélanodermie et la tumeur hypophysaire.

L'hypersécrétion d'ACTH semble s'associer à une production excédentaire d'hormone mélanotrope (Mason) (12). C'est une mélanodermie diffuse ayant toutes les caractéristiques de la pigmentation addisonienne.

En l'absence de tumeur hypophysaire, cette mélanodermie tend à régresser et à disparaître au bout d'un an ou deux. Cette pigmentation est souvent liée à l'apparition secondaire de tumeurs hypophysaires.

Dans la littérature mondiale, il existe plusieurs observations où une néo-formation hypophysaire a été décelée après surrénalectomie bilatérale pour maladie de Cushing.

Dans la plupart des cas où l'étude histologique a été possible, il s'agissait de tumeurs chomophobes. Dans l'observation de Thorn, le tissu tumoral fut retrouvé très riche en ACTH.

Sur un plan pratique, une pigmentation apparue ou augmentée après surrénalectomie, doit rendre vigilant, et faire pratiquer régulièrement des clichés de selle turcique, des examens oculaires et des dosages d'ACTH plasmatique.

f) **Le problème des récidives :**

Le tissu surrénalien aberrant, souvent en position ectopique ou dans le tissu adipeux juxta-rénal, semble expliquer les récidives. Mais il est difficile de localiser le tissu ectopique sécrétant. La thérapeutique de telle récidive est également très difficile : faut-il agir sur le tissu surrénalien reviviscent ou bien sur l'hypophyse ? Les dosages d'ACTH doivent être effectués avant et sous dexaméthasone. En l'absence de réponse à la dexaméthasone, Kosak (13) pense qu'il faudrait discuter une destruction hypophysaire.

Au terme de cette étude analytique de la surrénalectomie totale, nous pouvons dire que le bilan de cette intervention reste très encourageant, et ceci en accord avec

les différentes statistiques de la littérature ; tous les auteurs insistent sur la gravité spontanée des syndromes de Cushing, ce qui justifie des thérapeutiques majeures telles que la surrénalectomie totale.

II. L'HYPOPHYSECTOMIE CHIRURGICALE

Elle n'est classiquement réservée qu'aux tumeurs extériorisées de l'hypophyse, étiologie rare des syndromes de Cushing. Cependant, de nombreux auteurs, en particulier anglo-saxons (B. Ray, N. Kjellberg), pensent actuellement que le traitement direct de la maladie de Cushing, par hypophysectomie doit être plus employé.

En effet, depuis que l'ACTH a pu être mesurée, le rôle de l'hypophyse est mieux compris. Parce que l'élévation de l'ACTH peut persister et même s'aggraver après surrénalectomie, l'on peut penser que l'hypophysectomie attaque la maladie plus près de sa source.

D'autre part, l'introduction de la microchirurgie hypophysaire par voie trans-sphénoïdale (J. Hardy), a permis de découvrir l'existence de microadénomes hypophysaires, hypersécrétants, responsables du dysfonctionnement hypophysaire et de l'hyperplasie surrénalienne bilatérale du syndrome de Cushing. Cette technique chirurgicale a l'avantage de permettre une exérèse sélective du microadénome avec conservation de l'hypophyse normale et donc de ne pas provoquer d'insuffisance hypophysaire.

Ainsi, actuellement, l'hypophyse peut être abordée chirurgicalement de différente manière :

— soit par voie haute, c'est la voie transfrontale,
— soit par voie basse, c'est la voie trans-sphénoïdale.

Nous envisagerons donc rapidement les deux techniques opératoires en soulignant plus particulièrement leurs indications respectives, leurs avantages, leurs complications et en particulier leurs répercussions sur les glandes périphériques.

1) Les voies d'abord. Technique opératoire.

— Hypophysectomie par voie intracrânienne sous-frontale. C'est la voie classique, habituellement utilisée. Il s'agit d'une intervention, réalisée le plus souvent à partir d'un volet osseux frontal droit, et par approche sous-fron-

tale droite. Les risques opératoires, propres à toute intervention intracrânienne, sont actuellement très réduits, cependant le traumatisme opératoire n'est pas négligeable, et de plus des formations vasculo-nerveuses, barrent l'approche de la selle turcique qui ne peut être vue en entier par cette voie. Il est ainsi difficile de faire à la fois une exérèse totale de l'adénome, et de respecter le tissu hypophysaire normal. Pour cette raison cet abord doit être réservé aux maladies de Cushing s'accompagnant d'une tumeur de l'hypophyse à extension supra-tentorielle.

— Hypophysectomie par voie trans-sphénoïdale ouverte. Cette technique chirurgicale a évolué en deux périodes. Initialement proposée par CUSHING, cette voie d'abord fut abandonnée par la plupart des neurochirurgiens, avant d'être secondairement reprise puis améliorée par G. GUIOT, grâce à l'aide d'un contrôle per-opératoire de l'approche chirurgicale à l'aide d'un écran de brillance. Plus tard, cette technique a encore été perfectionnée, par J. HARDY qui, en utilisant un microscope opératoire, introduisit la microchirurgie de l'hypophyse.

Cette technique qui se réalise par une approche rhino-septale sous-labio-nasale médiane a l'avantage de rendre possible par micro-dissection de l'hypophyse, soit une hypophysectomie totale, soit une exérèse sélective d'un micro-adénome hypophysaire, soit l'exérèse d'un adénome plus volumineux avec conservation de l'hypophyse vestigiale. Enfin, elle permet une fermeture parfaitement étanche du plancher de la selle à l'aide d'un greffon musculo-aponévrotique maintenu par un fragment de cloison nasale, et fait ainsi disparaître le risque de fistule de liquide céphalo-rachidien post-opératoire.

2) **Les suites opératoires. Complications.**

• Les complications locales sont fonction de la voie d'abord. Par voie intracrânienne, les contusions du lobe frontal dues à l'exploration sont actuellement rares, car les méthodes modernes, permettent une excellente détente cérébrale per-opératoire. Par voie basse, les dangers de fistule de liquide céphalo-richidien post-opératoire et de méningite, sont actuellement minimes du fait de l'amélioration des techniques de fermeture du plancher de la selle.

• Les syndromes polyuro-polydypsiques.

Un diabète insipide peut apparaître immédiatement

après l'intervention dans les cinq jours suivants. Trois types de diabète insipide peuvent être ainsi observés.

— Soit un diabète insipide transitoire dans les premiers jours, par inhibition passagère de la sécrétion d'hormones antidiurétiques.

— Soit un diabète insipide immédiat et définitif par atteinte du système supra-optico-hypophysaire.

— Soit un diabète insipide évoluant en trois phases : polyurie - diurèse normale - enfin diabète insipide définitif.

Les diabètes insipides apparaissent avec une plus grande fréquence quand l'hypophysectomie a été réalisée par voie haute sous-frontale, et ceci d'autant plus que la tige pituitaire a été traumatisée ou sectionnée près du plancher du III[e] ventricule. Un avantage supplémentaire des techniques d'hypophysectomie réalisée par voie transsphénoïdale est de diminuer la fréquence et la gravité de cette complication, en permettant une section basse de la tige pituitaire.

La cortisone est indispensable pour démasquer un diabète insipide latent, ou l'aggraver au cours des panhypopituitarismes chirurgicaux.

3) Répercussion sur les glandes endocrines périphériques.

Quand l'hypophysectomie chirurgicale a été totale, elle peut induire une insuffisance antéhypophysaire plus ou moins complète atteignant par ordre de fréquence les fonctions gonadiques, surrénaliennes et thyroïdiennes. Cependant l'exérèse sélective d'un adénome ou d'une microadénome hypophysaire s'accompagne d'une incidence de complication endocrinienne beaucoup moins importante.

— *Fonction gonadique :* on note une diminution de l'élimination du FSH urinaire (inférieur à 3 unités souris).

— *Fonction thyroïdienne :* 2 à 4 mois après, peut survenir une hypothyroïdie qui se présente sous l'aspect discret du myxœdème hypophysaire. Du point de vue biologique, le métabolisme basal est abaissé de 15 à 40 %. La mesure du taux d'iode protidique dans le sérum donne des chiffres bas. La tyroxine a presque totalement disparu.

Dans la plupart des cas, la fonction thyroïdienne est

relativement conservée. Le test de freinage est positif, et de façon excessive.

— *Fonction surrénalienne.*

Dans le secteur corticotrophique, les changements les plus marqués portent sur la sexualité. Sur le plan clinique, Schon signale une diminution de la libido et de l'activité sexuelle.

Pour pouvoir observer les autres manifestations d'insuffisance surrénale, il faut avoir le courage de suspendre le traitement cortisonique substitutif ; dans ce cas, on observe les mêmes manifestations que chez un malade surrénalectomisé et privé de cortisone :

— après un certain nombre de jours, surviennent anorexie, malaise et asthénie. La fièvre peut atteindre 40°. La tension chute.

Le manque de 17-hydroxy corticoïdes peut être amélioré par la sécrétion continuelle d'aldostérone.

4) **Le problème des récidives.**

a) *La récidive rapide :* elle est possible dans le cas d'une tumeur maligne, telle qu'un adéno-épithélioma malin ante-hypophysaire. Scholts-Gastineau-Harrisson (24), rapportent l'observation suivante :

Un homme de 69 ans était atteint de tumeur hypophysaire. L'irradiation se solde par un échec. Quelques mois plus tard survenait un syndrome de Cushing et des métastases ganglionnaires cervicales. La cobaltothérapie fut sans effet.

b) *La récidive plus ou moins lointaine :* Bricaire (2) rapporte l'observation suivante d'une femme de 44 ans atteinte d'un adénome chromophobe de l'hypophyse. Une hypophysectomie par voie haute a été pratiquée, et les suites opératoires ont été bonnes. La malade est parfaitement équilibrée avec 25 mg d'hydrocortisone. Les manifestations cliniques et biologiques du syndrome de Cushing, ainsi que la pigmentation, ont pratiquement disparu 4 mois après l'intervention.

7 mois après, on observe une récidive de l'adénome. Cette récidive serait due à la persistance d'une incitation d'origine hypothalamique sur des cellules restantes ayant échappé à l'acte chirurgical. Ce tableau permet de réunir

les différentes explorations qui ont permis de déceler la récidive.

	Avant l'intervention	3 semaines après	4 mois après	7 mois après
17 céto urinaires (en mg/24 h)	21,6		8,7	11,7
17 hydroxy	12,8		5	6
		reçoit 25 mg de cortisone		
Cortisol plasmatique	42,5			
F.S.H. (unités souris) (malade hystérectomisée)		< 3	> à 100	> à 200

De plus, la fonction thyroïdienne est normale et n'a jamais été modifiée. Cette malade n'a pas reçu d'extraits thyroïdiens.

Ainsi l'hypophysectomie chirurgicale réalisée par voie haute peut laisser subsister des îlots de cellules hypophysaires suffisants pour provoquer une récidive. A tel point que de nombreux auteurs sont partisans, en particulier dans les cas de tumeurs hypophysaires extériorisées, du fait du caractère classiquement incomplet de l'intervention, de compléter celle-ci par de la radiothérapie.

Cependant, plus récemment, d'autres auteurs, soulignent les avantages de l'hypophysectomie par voie basse : technique plus atraumatique, s'accompagnant d'une incidence de complication minime, permettant une exérèse sélective du microadénome ou si cela est nécessaire une hypophysectomie parfaitement totale.

III. LES AGENTS PHYSIQUES

Sicard et Reilly (25), en 1913, furent les premiers à envisager une roentgenthérapie dirigée contre l'hypophyse dans le syndrome de Cushing. Depuis, le traitement des syndromes de Cushing par les radiations et certains agents physiques a connu des succès divers. Ils sont réservés exclusivement à la région hypothalamo-hypophysaire.

1) **La radiothérapie surrénalienne :**

Dans certains cas, on a tenté une radiothérapie surrénalienne, mais celle-ci est restée pratiquement sans effet. BRICAIRE (2) a observé un résultat favorable chez un jeune garçon de 14 ans, celui-ci présentait un syndrome de Cushing typique avec arrêt de croissance et une grosse surrénale gauche au retropneumo-péritoine. Six mois après, la radiothérapie surrénalienne, la croissance reprenait normalement, et les manifestations cliniques et biologiques disparaissaient complètement.

2) **Destruction et freination hypophysaire :**

Cette méthode tente d'atteindre la perturbation hypophysaire ou hypothalamo-hypophysaire éventuelle du syndrome de Cushing, sans entraîner de lésions trop mutilantes.

* a) **La radiothérapie par voie externe :**

1) On peut utiliser plusieurs *méthodes :*

— soit la radiothérapie classique, à la dose de 5 000 à 10 000 r dans la région pituitaire ;

— actuellement, on préfère les hautes énergies :

— cyclo-cobalto thérapie,
— bombe au cæsium 137 (DAUBRESSE) (28),
— bétatron,
— particules lourdes émises par le synchrocyclotron (LAWRENCE) (27).

On administre ainsi, dans un temps plus court, une dose lésionnelle plus importante, en évitant pourtant la dépilation frontale.

2) Les résultats bénéfiques sont variables :

— CUSHING, en 1932, rapporte 2 succès.

— BENHOLD (29) : sur 20 cas, 5 guérisons et 5 améliorations.

— LUFT (30) : sur 19 cas, 3 rémissions complètes, et 6 améliorations.

— SOFFER (1) : sur 14 cas, 7 rémissions complètes, avec un recul de plus de 6 ans.

En bref, l'efficacité de cette méthode paraît faible. Les rémissions sont souvent incomplètes ou transitoires. Lorsqu'elle est bien dirigée, la radiothérapie hypophysaire ne paraît pas entraîner d'effets néfastes sur le système

nerveux, dans la plupart des cas. Les troubles psychiques apparaissent, cependant, comme une contre-indication majeure.

3) On a pu observer, comme *complications :*

— des hypopituitarismes post-radiothérapiques,
— des nécroses des nerfs optiques,
— des radio-nécroses cérébrales.

4) En conclusion, la radiothérapie hypophysaire reste un traitement de valeur dont les *indications* sont les suivantes :

— En premier lieu, il faut être certain de ne pas être en présence d'une tumeur cortico-surrénale. S'il y a un doute, il est nécessaire d'explorer chirurgicalement les 2 surrénales.

— L'indication majeure est la forme hyperplasique freinable, sans tumeur hypophysaire. Cette forme doit être également peu évolutive, du fait de la longueur du traitement.

— L'association d'une surrénalectomie unilatérale et d'une radiothérapie externe pourra peut-être, dans l'avenir, permettre d'éviter à la fois l'inconvénient de la surrénalectomie totale et la survenue d'une tumeur hypophysaire.

— Dans le cas de tumeur hypophysaire, on a recours à la radiothérapie post-opératoire lorsque l'exérèse chirurgicale n'a pu être totale. On peut résumer ainsi les indications de la radiothérapie :

— les formes peu évolutives de la maladie,

— lorsqu'on redoute la survenue d'une tumeur hypophysaire extériorisée par une surrénalectomie totale.

— Comme complément d'une hypophysectomie chirurgicale, dans le cas de tumeur hypophysaire.

* b) **L'implantation intra-sellaire d'isotopes radioactifs.**

Devant l'insuffisance ou les échecs de la radiothérapie externe au cours de la maladie de Cushing, différents auteurs ont utilisé des méthodes plus directes telles que l'implantation intra-sellaire d'isotopes radioactifs (radiothérapie intersticielle).

Cette méthode est actuellement utilisée de façon courante dans le traitement des cancers « hormono dépen-

dants » (sein et prostate à forme métastatique douloureuse), des rétinopathies diabétiques et de certains cas d'exophtalmie unilatérale maligne.

1. *Technique :*

Il s'agit d'une méthode stéréotaxique, plus atraumatique que la chirurgie et plus facilement acceptée par les malades.

Elle nécessite, sous anesthésie générale, par une voie d'abord transnaso-sphénoïdale, l'utilisation d'un cadre stéréotaxique (de type Talairach, par exemple) et le contrôle par un écran de brillance.

La destruction hypophysaire, ou hypophysiolyse, peut être réalisée à l'aide de corps radioactifs. Les isotopes habituellement utilisés sont l'or 198 et surtout l'yttrium 90 qui est un béta émetteur dont les rayonnements ne dépassent pas une distance de 3 à 4 mm, donc comportant un risque diminué de radionécrose des structures parahypophysaires.

Cependant malgré la répartition en quadrant des grains d'yttrium, la mise en place à la périphérie de grains inactifs, la fermeture du plancher de la selle par une vis de Tentale fixée à l'aide de cire liquide de Horsley, cette technique de destruction hypophysaire isotopique oscille entre le dilemne d'une hypophysectomie incomplète et imprévisible ou d'une radionécrose très large dépassant les limites de la cible.

Ce sont essentiellement les risques de destruction des structures nerveuses adjacentes plus radiosensibles (nerf optique et nerf moteur oculaire) et le risque majeur de radionécrose osseuse secondaire se compliquant de fistule de liquide céphalo-rachidien et de méningite, qui ont fait progressivement abandonner l'utilisation de l'yttrium 90 comme agent d'hypophysiolyse.

Actuellement, la destruction hypophysaire par technique stéréotaxique, est de préférence réalisée soit par cryochirurgie, soit par thermo-coagulation, soit par destruction ultrasonique.

— La cryohypophysectomie stéréotaxique, proposée par R. Rand, a pour but de détruire l'hypophyse par le froid à l'aide de température de — 170 degrés centigrades, pendant un quart d'heure. Elle est réalisée à l'aide de « cryoprobe ».

L'hypophysectomie par thermo-coagulation est réalisée à l'aide de sondes à radiofréquence, rendant le contrôle de la destruction parfaitement possible (N. ZERVAS).

L'hypophysectomie ultrasonique, a été préconisée par MOLINARI (34) dans le traitement du syndrome de Cushing, et a l'avantage comme les deux méthodes de destruction précédente, de permettre des destructions hypophysaires totales s'accompagnant d'un risque minime pour les structures vasculo-nerveuses et osseuses adjacentes.

2. *Résultats :*

MOLINATTI (26) rapporte les résultats obtenus dans 10 cas de maladie de Cushing d'origine hypophysaire traités par implantation d'yttrium 90 entre 1958 et 1962, dont 2 étaient des récidives après surrénalectomie bilatérale subtotale. La régression des signes cliniques a été parallèle à la biologie, y compris le diabète dans les 4 cas où il existait. Seulement 5 malades sur les 10 traités présentent une insuffisance surrénale modérée et facilement compensée par 5 à 10 mg de cortisone par jour. Le sevrage était toujours possible sans inconvénient. Une polyurie parfois considérable a été constatée 6 fois, mais chez 4 malades elle a régressé spontanément entre 1 et 3 mois.

TALAIRACH et SEDAN (31) ont réuni les observations rapportées par KLOTZ.

Cet auteur employait les émetteurs Gamma :

— soit l'or 198, à la dose de 20 à 25 millicuries,
— soit l'or 198 associé à l'iridium 192.

Les 5 malades traités par cette association or 198, iridium 192, ont été améliorés de façon satisfaisante, mais avec nécessité d'un traitement substitutif. 21 syndromes de Cushing ont été ainsi traités par cette méthode d'irradiation à visée freinatrice. Pour 17 cas, il s'agissait de maladie de Cushing par « hypertonie de l'axe hypothalamo-hypophysaire ». Les résultats paraissent brillants et constants. Mais il faut noter que la plupart des cas étaient freinables, soit complètement, soit partiellement, par la dexaméthasone ou d'autres corticoïdes.

Cette méthode paraît d'une inocuité rassurante, face au pronostic sévère qu'implique l'évolution spontanée d'un syndrome de Cushing et la gravité immédiate ou lointaine d'une surrénalectomie bilatérale.

3. *Indications :*

Elles sont superposables à celles de la radiothérapie par voie externe, avec un coefficient d'efficacité sans doute plus élevé, mais au prix d'un geste plus traumatisant.

IV. LA CHIMIOTHERAPIE ANTISURRENALE

On s'est depuis longtemps efforcé de recourir dans le traitement des hypercorticismes à un traitement chimique qui, en freinant les hypersécrétions corticales, peut venir à bout de leur excès. Il a fallu attendre avant de mettre au point des corps inhibant sans être dangereux pour la vie du malade.

A) LES COMPOSES ANTICORTISOLIQUES

1) Les premiers composés :

Les premiers corps anticortisoliques employés avaient pour inconvénient leur toxicité. De ce fait, ils ont été rapidement écartés de la thérapeutique. Rappelons-les brièvement :

a) *L'amphénone* (1-2 bis aminophényl - 2 méthylpropane).

Hertz (14) démontra son action anticortisolique. Cette action est peu tolérable aux doses tolérables ; de plus, elle abaisse la sécrétion des 17-OH corticoïdes, sans abaisser parallèlement les 17-cétostéroïdes.

b) *Le Triparanol* (HER 29).

C'est en 1961 que Melby et ses collaborateurs (15) ont rapporté les premiers résultats de sujets atteints d'hypercorticisme traités par le Triparanol.

Les améliorations obtenues ne semblent pas avoir été importantes dans les observations rapportées par divers auteurs.

C'est un composé apparenté à un œstrogène synthétique et qui a des propriétés anticholestérol par voie enzymatique. Vraisemblablement, les perturbations hormonales qu'il entraîne résultent de mécanismes surrénaux, en partie par inhibition de la biosynthèse hormonale (Gordon) (16) et de mécanisme extra-surrénaux par son intervention dans les mécanismes de réduction du Cortisol (Neys) (17).

c) *La métopyrone :*

La 2-méthyl 1-2 bis 3 pyridine 1 propanone a été reconnue en 1958 par CHART comme inhibiteur de la cortico-surrénale chez l'animal : ce composé provoque une chute de la production de cortisol en bloquant la 11-Béta hydroxylase ; il entraîne également une élévation des 17-OH corticoïdes, secondaire à une excrétion accrue du composé « S » et plus encore de désoxycorticostérone.

Mais tous ces phénomènes ne se produisent que si l'hypophyse est intacte, et réagit bien à la suppression du cortisol. C'est donc une méthode pratique pour s'assurer de l'intégrité fonctionnelle de l'axe hypophyso-surrénal.

2) **Les composés actuels :**

a) *L'Op'* DDD et son isomère le Mp' DDD.

— *Découverte :*

Des chercheurs américains ont constaté qu'un corps dérivé de l'insecticide DDT, le DDD avait une action spécifique sur la cortico-surrénale.

En effet son administration chez le chien entraîne :

— une diminution de la sécrétion du cortex surrénal,

— une nécrose de certaines cellules de ce cortex. A partir du DDD, ils obtinrent chimiquement divers constituants dont l'un, l'Op' DDD, a une action élective et puissante sur le cortex surrénal. Il entraîne en effet une atrophie et une nécrose du cortex.

Il était alors possible de penser qu'il aurait une action sur les tumeurs cortico-surrénales et sur leurs métastases.

Des essais furent faits sur des sujets atteints de carcinomes surrénaliens avec métastases. Les résultats obtenus furent encourageants.

Dans le cas des syndromes de Cushing par hyperplasie bilatérale ou par adénome, diverses observations éparses dans la littérature font généralement état de résultats favorables, mais instables, puisque l'arrêt du traitement a toujours provoqué la rechute de l'hyper-corticisme. Il semble donc qu'il ne s'agisse là que d'une médication palliative.

— *Mécanisme d'action :*

D'abord il crée une perturbation du métabolisme périphérique du cortisol. SENTHREN et ses collaborateurs (18)

ont en effet montré que l'Op' DDD diminue fortement l'excrétion des dérivés tétra-hydro et glycuro-conjugués, tandis que les formes libres augmentent en proportion.

Il crée ensuite une baisse de la sécrétion du cortisol au niveau de la surrénale.

— *Posologie :*

Sa posologie quotidienne est variable ; elle dépend aussi bien des résultats obtenus que de la tolérance du produit.

D'une façon générale, on prescrit une dose d'attaque de 8 à 10 g/jour atteinte en une semaine environ, et maintenue pendant environ 1 mois, suivant la tolérance.

— Dans les cas de carcinomes, la dose moyenne est de 15 à 20 g/jour.

— Par contre, dans les hyperplasies simples, lorsque la prescription doit être prolongée, le traitement d'entretien s'établit entre 2 g et 5 g/jour.

— *Toxicité :*

L'Op' DDD est un médicament qui est relativement bien supporté. Mais il peut donner des troubles qui sont parfois à l'origine de l'interruption du traitement.

Bergenstal (19) et ses collaborateurs ont étudié cette toxicité et ils ont constaté :

— Anorexie et nausées sont les troubles les plus fréquents.

— Léthargie et somnolence sont souvent observées, mais régressent par cessation de la thérapeutique.

— Des douleurs abdominales sont notées de façon variable.

— Il est possible d'observer également des éruptions cutanées.

— On note parfois une chute du taux de l'hémoglobine, parfois un choc et une élévation des transaminases.

— *Indications actuelles :*

On peut tenter de dégager la place de cette chimiothérapie antisurrénale dans le traitement des hypercorticismes.

Bricaire et ses collaborateurs rapportent les résultats suivants :

Cas	Nombre	Résultats		
		Bon	Moyen	Echec
Hyperplasie	12	4	2	1
Adénome	3	1	2	
Para-néoplasique	1	1	1	
Carcinome	3	2	1	
TOTAL	19	8	6	1

Il apparaît ainsi que l'Op' DDD peut rendre d'indiscutables services, à condition d'en connaître les limites et d'en choisir les indications :

— *Préparation à l'intervention chirurgicale :*

La réduction de l'hypercortisolisme met dans de meilleures conditions pour affronter les difficiles suites opératoires de la surrénalectomie. L'Op' DDD est prescrit à la dose quotidienne de 3 à 8 g, puis est arrêté 4 jours avant l'intervention.

— *Les rechutes d'un hypercorticisme :*

déjà opéré d'une surrénalectomie bilatérale totale, chez qui la réintervention pose des problèmes insolubles. L'Op' DDD permet alors de maintenir le malade en équilibre en cortisolique, moyennant des doses modérées.

— *Traitement des carcinomes cortico-surrénaux :*

Dans le traitement des carcinomes cortico-surrénaux, l'Op' DDD représente une arme palliative, mais qui peut assurer une survie appréciable.

Mais les indications doivent être posées avec soin. D'abord, l'Op' DDD, agissant sur les métastases pulmonaires et abdominales, il est intéressant de traiter ces malades qui sont inopérables.

De plus, chez les malades opérés, lorsque l'intervention est possible, on peut prévenir une rechute par une surveillance étroite des sécrétions hormonales permettant ainsi l'administration du médicament dès que le taux des hormones s'élève.

L'effet anti-tumoral est en moyenne de 10 mois, avec une survie atteignant 3 ou 4 ans.

En conclusion, il ne s'agit donc que d'un traitement palliatif mais qui peut rendre des services dans les syndromes de Cushing par cancer surrénalien, ou comme traitement préopératoire, la réduction de l'hypercorticisme permettant d'amener le malade au chirurgien dans de meilleures conditions.

b) *L'aminoglutéthimide :*

C'est un corps voisin du Doridène utilisé comme soporifique et anticonvulsivant.

Administré à la dose de 1 à 4 g par jour, il exerce des effets analogues à ceux de l'Op' DDD, avec les mêmes inconvénients.

Il faut noter que les 2 produits dépriment puissamment la sécrétion de l'aldostérone, effet auquel il peut être nécessaire de remédier par l'administration de désoxycorticostérone.

B) LES ANTI-MITOTIQUES

Leur place ici semble très restreinte. Leur indication est le cortico-surrénalome malin, soit pour lutter contre une extension de la tumeur que le chirurgien ne peut extraire dans sa totalité, soit en raison de récidives ou de métastases inaccessibles.

L'emploi récent du 5-gluoro-uracile associé à l'Op' DDD donne de bons résultats (Roginsky et Schick) (20).

Signalons, pour terminer, quelques thérapeutiques complémentaires indispensables :

— Le régime doit être hyperprotidique et hypo-lipido-glucidique.

— L'insulinothérapie est parfois nécessaire à la phase pré et post-opératoire pour rétablir un équilibre sucré favorable et indispensable à obtenir des suites opératoires correctes.

— La mobilisation associée aux anticoagulants permet de lutter contre les troubles veineux si fréquents chez ces malades.

— Plus tard, des anabolisants ainsi qu'une calcithérapie sont souhaitables.

LEURS INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES

Elles ne doivent être discutées qu'en fonction d'un diagnostic très précis.

Elles sont, dans une large mesure, commandées par la nature du mécanisme physio-pathogénique qui déclenche le syndrome de Cushing.

Il faut adapter les schémas thérapeutiques en fonction de tel ou tel malade, en fonction de tel ou tel symptôme ou complication.

1) **Dans le cas d'une tumeur surrénale :**

La surrénalectomie unilatérale s'impose, en général, par voie lombaire.

Lorsque le diagnostic pré-opératoire de localisation n'a pu être fait, l'exploration des 2 glandes est indispensable : ceci est assez fréquent.

Dans ce cas, on commence par le côté gauche où statistiquement les tumeurs sont les plus fréquentes. Trois cas sont à envisager :

— Ou on découvre la tumeur.

— Ou la surrénale est normale : il s'agissait donc simplement d'un hypercortisolisme d'origine centrale. Dans ce cas, l'ablation de la surrénale doit être faite, suivie dans un deuxième temps de l'ablation de l'autre surrénale.

— Ou la surrénale est atrophique, ceci étant en faveur d'une tumeur contro-latérale.

Il faut alors enlever la tumeur qui est de l'autre côté : on réalise ainsi un état fonctionnel provisoire de surrénalectomie bilatérale.

Dans le cas de tumeur maligne avec métastases inopérables, l'intervention peut être complétée par un traitement de l'Op' DDD, associé à un antimitotique.

2) **Dans le cas d'une tumeur hypophysaire :**

On note alors une pigmentation de type addisonien. Cette éventualité est assez rare.

Une tumeur hypophysaire doit conduire à *l'exérèse*

chirurgicale :

— Si la tumeur est petite : on pratique la voie nasale.

— Si la tumeur est volumineuse, on recourt à la voie haute frontale, pour éviter le risque chiasmatique.

Cette intervention est complétée ensuite par une radiothérapie externe.

3) **Dans le cas d'hyperplasie bilatérale des surrénales :**

Ce cas est le plus fréquent ; le diagnostic se fait surtout grâce au rétro-pneumo-péritoine.

— Si le syndrome est mineur et peu évolutif : on a recours aux agents physiques à visée hypophysaire. S'il n'y a pas d'amélioration, on hésitera moins, ensuite, à prendre une décision plus lourde et des risques plus importants.

— Si la maladie paraît sévère et évolutive :

La surrénalectomie totale reste, actuellement, le traitement le plus efficace. On peut, dans certains cas, compléter cette chirurgie par une radiothérapie post-opératoire hypophysaire, pour éviter la réaction hypertonique de l'hypophyse. Cependant, actuellement, de nombreux auteurs sont partisans d'une action chirurgicale directe sur l'hypophyse, en particulier par voie basse : transphénoïdale.

4) **Dans le cas d'un hypercorticisme para-néoplasique :**

Le traitement rationnel est alors l'ablation chirurgicale de la tumeur responsable, complétée au besoin par une chimiothérapie anti-hormonale à l'Op' DDD et par des antimitotiques.

Cette chimiothérapie sera faite d'emblée, si l'exérèse de la tumeur primitive paraît impossible.

5) **Dans les formes graves :**

On peut tenter d'abord un traitement par l'Op' DDD, afin d'améliorer suffisamment le malade, et autoriser ainsi une intervention chirurgicale ultérieure.

6) **Si le diagnostic étiologique est incertain :**

On doit envisager une intervention exploratrice, soit en 2 temps, en commençant par le côté gauche, soit en un seul temps par voie médiane. Ainsi, on apportera le dernier élément du diagnostic qui sera aussi thérapeutique.

RÉSULTATS

I. EVOLUTION DES FORMES TUMORALES

a) **L'adénome bénin :**

Lorsque l'adénome a été enlevé, toutes les manifestations cliniques et biologiques de la maladie disparaissent progressivement.

b) **Le carcinome surrénalien :**

Habituellement, l'évolution se fait vers la récidive et les métastases, hépatiques et pleuro-pulmonaires en particulier. Mais des guérisons prolongées peuvent être également observées. Bien souvent, on ne peut prévoir l'avenir favorable ou fatal, que ce soit dans le domaine clinique, biologique ou histologique.

Dans les formes inopérables, la chimiothérapie par l'Op' DDD associée à un antimitotique tel que le 5-gluorouracile, semble devoir apporter des améliorations importantes.

Malheureusement, la survie ne paraît guère bien longue.

c) **La tumeur hypophysaire :**

— *Les adénomes bénins :* L'exérèse chirurgicale complète expose à un panhypopituitarisme qui va nécessiter un traitement substitutif définitif. Malgré tout, on doit toujours craindre des récidives, surtout si on a laissé en place un fragment hypophysaire fonctionnel qui peut être excitable par des influx provenant de l'hypothalamus.

— *Les tumeurs malignes :* Elles restent sans ressources thérapeutiques.

d) **Le syndrome para-néoplasique :**

L'exérèse de la tumeur initiale ne peut être que très exceptionnellement réalisée.

Engel (21) rapporte une observation où l'exérèse de la tumeur médiastinale a entraîné une rémission de 2 ans. Lorsqu'on ne peut atteindre le cancer initial, on doit s'ef-

forcer d'appliquer une thérapeutique réduisant l'hypercorticisme secondaire. Pour cela, il faut intervenir directement sur la surrénale et sur la sécrétion cortisolique, en bloquant l'hormono-synthèse de la cortico-surrénale par l'Op' DDD (ENGEL) (21).

II. EVOLUTION DES FORMES HYPERPLASIQUES TRAITEES PAR SURRENALECTOMIE BILATERALE ET TOTALE

a) Du point de vue clinique :

— *Les troubles morphologiques :*

Souvent le faciès redevient tout à fait normal, le « buffalo-neck » disparaît ou s'atténue et l'obésité régresse dans de nombreux cas. Cette évolution morphologique débute souvent entre les 2 temps opératoires, puis elle se poursuit progressivement pendant plusieurs mois après la deuxième intervention.

— *L'amyotrophie :*

Elle se répare lentement et souvent de façon incomplète. Bien que la force musculaire soit apparemment redevenue normale, les troubles du métabolisme de la créatine sont encore, parfois, présents durant plusieurs mois.

— *L'ostéoporose :*

Elle se répare difficilement chez l'adulte ; parfois même on n'observe aucune amélioration (SOFFER) (1).

Les douleurs osseuses disparaissent dans 75 % des cas, ou s'atténuent seulement. Mais la radio ne montre souvent aucune réparation osseuse, surtout au niveau des vertèbres. Les fractures se consolident difficilement, et les tassements vertébraux peuvent même s'aggraver.

Mais chez l'adolescent, l'amélioration est souvent spectaculaire : la croissance reprend rapidement, et l'os nouvellement formé est d'aspect entièrement normal. Dans tous les cas, un traitement post-opératoire par des anabolisants, de la vitamine D et une calcithérapie paraît indispensable.

— *Les troubles trophiques :*

Ils s'amendent lentement ; les ecchymoses persistent dans 50 % des cas pendant plusieurs années.

— *Les signes de virilisation :*

Ils régressent, en général. Il ne reste au plus, qu'une pilosité faciale discrète. Les cheveux repoussent dans les régions temporales.

— *Les troubles des règles :*

Ils disparaissent rapidement dans les mois qui suivent l'intervention.

HORWITH (22) rapporte la statistique suivante : sur 24 malades ayant des troubles menstruels, 19 ont eu une normalisation de leurs règles, après traitement chirurgical.

D'autre part, la grossesse n'est pas exceptionnelle après une surrénalectomie bilatérale totale.

La grossesse est même très bien tolérée habituellement. Dans certains cas, il est même possible de diminuer les doses d'hormones administrées à titre substitutif.

— *Le diabète :*

Les troubles de la glycorégulation sont rapidement améliorés ainsi, parmi 10 malades diabétiques de SPRAGUE (9), 7 furent totalement guéris.

— *L'hypertension artérielle :*

Son évolution est arrêtée remarquablement par la surrénalectomie. Cette action est quasi-constante et assez spectaculaire dans 75 % des cas. La tension redevient normale dans les 3 mois qui suivent le deuxième temps opératoire.

L'insuffisance cardiaque s'améliorera, parallèlement à la chute de la tension artérielle.

Dans l'ensemble, les résultats sont bons ou même excellents, avec une reprise de l'activité physique et intellectuelle, ainsi que de la profession antérieure.

b) **Du point de vue biologique :**

— Dans la plupart des cas, l'étude des stéroïdes confirme l'absence de toute activité cortico-surrénale.

Cependant, on peut retrouver une élimination non négligeable de 17-céto et de 17-hydroxy corticoïdes (MUNSON) (23). Ceci serait dû à une sécrétion endogène de corticoïdes, liée sans doute à la reviviscence d'une surrénale accessoire.

— Les modifications observées à l'hémogramme disparaissent aussi.

Les répercussions générales de la surrénalectomie ont été étudiées dans le chapitre précédent.

TRAITEMENT CHEZ L'ENFANT

TRAITEMENT DU SYNDROME DE CUSHING CHEZ L'ENFANT

Ce qui frappe, au recensement des observations du syndrome de Cushing de l'enfant, c'est le taux très élevé de la mortalité à cet âge. Ceci dépend, d'une part de la prédominance de l'étiologie carcinomateuse, d'autre part à la fragilité sans cesse croissante du terrain aux infections, aux stress, du fait de l'hypercortisolisme et du risque opératoire et post-opératoire.

1) **Indications thérapeutiques :**

— *Dans les cas d'adéno-carcinome* dont l'exérèse est irréalisable du fait d'extensions loco-régionales ou métastatiques, l'utilisation de l'Op' DDD apparaît la seule ressource restante capable de diminuer sensiblement les sécrétions stéroïdiennes et de rallonger les espérances de vie.

— *Dans le cas d'hyperplasie pure,* on peut dire que le pronostic ne dépend que du contrôle thérapeutique de l'hyper-fonctionnement cortico-surrénal.

On doit utiliser systématiquement, dès les 48 heures précédant l'intervention, la cortisone intra-musculaire injectée toutes les 12 à 24 heures à des doses variant entre 50 et 100 mg, puis l'hydrocortisone intraveineuse à la demande dès le temps chirurgical. On doit ensuite poursuivre ce traitement dans les suites post-opératoires, puis l'arrêter progressivement en cas d'ablation unilatérale d'une surrénale (ablation de tumeur ou surrénalectomie), ou le prolonger indéfiniment à des doses physiologiques substitutives en cas de surrénalectomie bilatérale.

En évitant l'insuffisance cortico-surrénale post-opératoire, ce traitement hormonal a considérablement réduit un des plus grands risques vitaux impliqués dans le syndrome de Cushing de l'enfant.

2) **Difficultés et problèmes thérapeutiques :**

Mais d'autres risques et d'autres difficultés entrent aussi en ligne de compte :

— La responsabilité assumée, dans la dégradation de l'organisme et l'affaiblissement de ses résistances aux stress et aux infections, par la prolongation fréquente des atermoiements diagnostiques et thérapeutiques.

— L'absence de toute possibilité d'enrayer la tumeur carcinomateuse ou ses récidives, du fait de la diffusion locale ou métastatique du processus malin.

Un des sérieux aléas posé par le traitement est celui de son éventuel relais hypothalamo-hypophysaire et des menaces que celui-ci implique.

A ce propos, la fréquence de la découverte d'un adénome basophile correspondant à la description de Cushing paraît particulièrement notable chez l'enfant (50 % des cas).

3) **Schéma général :**

Les solutions positives résident dans l'alternative suivante :

— Ou bien du fait de la durée ou de la gravité évolutive de la maladie, il faut neutraliser d'urgence l'effecteur cortico-surrénal. Cette attitude est d'autant plus justifiée que l'enfant est plus jeune et qu'on peut toujours méconnaître une tumeur cortico-surrénale sécrétante bénigne ou maligne.

La discussion d'une intervention en un temps ou deux dépend de l'allure évolutive de la maladie, du terrain particulier de l'enfant, et de l'expérience personnelle du chirurgien.

— Ou bien, dans le cas où l'évolution est moins sévère, on peut se rallier à la radiothérapie hypophysaire en combinaison avec une surrénalectomie unilatérale.

— Actuellement l'Op' DDD, drogue qui bloque l'hormono-synthèse cortico-surrénale, peut être employée à ti-

tre de couverture thérapeutique, comme traitement médical préparatoire à l'intervention.

Ainsi le diagnostic et le traitement du syndrome de Cushing chez l'enfant doivent être précoces, afin de réduire la trop lourde mortalité rencontrée dans toutes les variétés étiologiques du syndrome de Cushing chez l'enfant.

CONCLUSION

Le traitement de la maladie de Cushing doit tendre à la suppression de l'hypercortisolisme, dont on connaît la gravité lorsqu'il se prolonge. La sévérité de l'évolution spontanée justifie certains actes chirurgicaux mutilants.

Divers modes de traitement sont proposés :

1) **La chirurgie surrénalienne :**

Trois types d'intervention sont proposés :

a) *La surrénalectomie unilatérale :* elle doit être réservée aux tumeurs de la surrénale.

b) *La surrénalectomie subtotale :* elle fait trop encourir le risque de récidives, dans le cas d'hyperplasie surrénalienne.

c) *La surrénalectomie totale :* elle semble être la seule méthode efficace lorsqu'il y a hyperplasie bilatérale des surrénales bien que, dans certains cas, apparaisse une tumeur hypophysaire.

L'évolution post-opératoire immédiate est largement conditionnée par les soins pré et post-opératoires.

Une préparation médicale par l'Op' DDD est souhaitable dans les formes très évolutives où le risque opératoire est grand.

L'évolution des formes hyperplasiques pures traitées par surrénalectomie bilatérale totale est excellente tant sur le plan clinique que sur le plan biologique. La rançon de cette thérapeutique est une insuffisance surrénale qui nécessite un traitement substitutif définitif.

2) **L'hypophysectomie chirurgicale :**

Réalisée par voie transcrânienne, elle est classiquement réservée aux cas de tumeurs extériorisées de l'hypophyse, d'autant plus qu'elle s'accompagne alors d'un risque de pan-hypopituitarisme global sévère.

Cependant, l'amélioration des techniques de destruction hypophysaire par méthode stéréoxique (cryochirurgie) et surtout l'utilisation de techniques microchirurgicales par voie transphénoïdale ont souvent élargi les indications de l'hypophysectomie dans le syndrome de Cushing s'accompagnant d'hyperplasie bilatérale des surrénales et ont considérablement diminué l'incidence des complications.

3) **Les agents physiques :**

Ils sont de types différents : soit radiothérapie externe, soit implantation intra-sellaire d'isotopes radioactifs. Ils ne doivent être envisagés qu'en l'absence de tumeur surrénalienne.

Leurs indications sont les suivantes :

a) les formes peu évolutives de la maladie ;

b) les cas où il y a risque de tumeur hypophysaire après surrénalectomie totale ;

c) comme complément de l'hypophysectomie pour tumeur hypophysaire.

4) **La chimiothérapie :**

L'Op' DDD est indiquée :

— dans les rechutes d'un hypercorticisme opéré d'une surrénalectomie bilatérale totale ;

— dans le traitement des carcinomes cortico-surrénaux ;

— dans la préparation à l'intervention chirurgicale de malades souvent fragiles.

Les anti-mitotiques ont une action restreinte. Cependant, l'emploi du 5-fluoro-uracile semble donner quelques espoirs dans le traitement des cortico-surrénalomes.

5) **Les thérapeutiques adjuvantes :**

— régime hyperprotidique et hypo-lipido-glucidique ;
— contrôle de l'hyperglycémie ;
— lutte contre les accidents thrombo-emboliques ;
— traitement de l'ostéoporose ;
— réduction de l'hypercortisolisme avant une intervention chirurgicale, grâce à la chimiothérapie.

Dans l'ensemble, le pronostic des syndromes de Cushing est favorable, en regard de la gravité de la maladie :

— la mortalité est faible,
— et l'amélioration est telle que la reprise des activités antérieures est possible dans la majorité des cas.

Vu : Le Président du Jury :

Professeur BOULARD

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 25 mai 1971

Le Président de l'Université Paul-Sabatier :

Professeur LARENG

BIBLIOGRAPHIE

1. SOFFER. — Cushing's syndrome. A study of fifty patients.
American J. Medical 1961, 30, 129.

2. BRICAIRE ET LAROCHE. — Le problème thérapeutique des syndromes de Cushing.
Colloque d'endocrinologie, 1967.

3. DECOURT. — Sur l'évolution des maladies de Cushing non tumorales traitées par surrénalectomie bilatérale subtotale ou totale.
Presse médicale, 1963, 71, 2465.

4. COPE. — Cushing's Disease.
New Engl. J. Med. 1955, 253, 119, 127.

5. RAKER. — Surgical experience with the treatment of hypertension of Cushing's syndrome.
Am. J. Surg. 1964, 107, 153.

6. HARISSON. — Further observations ou total adrenalectomy in man.
T. Amer. A. Genito-Urin-Surgeous. 1952, 44, 85-100.

7. ROBERTS et LATTIMER. — The surgical treatmen of Cushing's syndrome.
J.A.M.A. 1961, 175, 93-97.

8. MILES. — Cushing's syndrome experience with adrenalectomy.
Annals Surgery, 1961, 153, 887-898.

9. SPRAGUE. — Cushing's syndrome with special reference to bilateral adrenalectomy.
Proc. Roy. Soc. Med. 1953, 46, 1070, 1077.

10. ANGELESCU. — Congresal National de Endocrinologie Sindromal hui Cushing : fisio patologie, terapeutica. Bucaresti, 30 mai 1967.

11. YOUNG. — Traitement chirurgical du syndrome de Cushing.
Ann. chirurg. (Suppl. Sem. Hôp. Paris), 1962, 16, 1365, 1376.

12. MASON. — Cushing's syndrome and skin pigmentation.
Brit. Med. J. 1962, 2, 445.

13. KOSAK. — Adrenal secretion after bilateral adrenalectomy for Cushing's syndrome.
Ann. Int. Méd. 1966, 64, 778-786.

14. HERTZ. — Amphenone : toxicity and effect ou adrenal and thyroïd function in man.
J. Clin. Endocr. 1956, 16, 705.

15. MELBY. — Reduction of adrenal steroïd production by an inhibitor of cholesterol bio synthesis.
New Engl. J. Med. 1961, 264, 583, 591.

16. GORDON. — Mechanism of triparanol induced adrenal hypertrophy and reduced adrenal function.
Endocrinology 1963, 72, 643, 648.

17. NEYS. — The effect of triparanol on the secretion and metabolism of cortisol.
Clin. Res. 1962, 10, 1, 64.

18. SOUTHERN. — Remission in Cushing's syndrom with Op' DDD.
J. Clin. Endocr. 1966, 26, 268.

19. BERGENSTAL. — Annals of internal medicine, oct. 1960.

20. ROGINSKI et SCHICK. — Addison's disease following combined chimioterapy for hyperfunctionning adreno-cortical carcinoma.
Arch. Intern. Med. 1966, 117, 673.

21. ENGEL. — Cushing's syndrom with malignant corticotropin producing tumor.
Amer. J. Méd. 1963, 34, 726.

22. HORWITH. — Evaluation of total bilateral adrenalectomy in the treatment of Cushing's syndrom.
Acta Endocr. 1960, 35 suppl. 51, 373.

23. MUNSON. — The effects of adrenocorticosteroïds on androgen excretion by adrenalectomized orchiatomized men.
J. Clin. Endocr. 1954, 495, 14.

24. SCHOLZ-GASTINEAU et HARRISSON. — Cushing's syndrom with malignant chronophobe tumor of the pituitary et extra cranial metastases. Report of a case. Proceedings of the state Meetings ot the Mayo clinic.
1962. Rochester Minnesota 2, 31-42.

25. SICARD et REILLY. — Dissociation des fonctions de pilosité avec dissecrétion endocrienne. Réaction hypophysaire avec hyperalbuminose, rachidienne. (Présentation de malade).
Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1913, 36, 708-715.

26. MOLINATTI. — Traitement de la maladie de Cushing par implantation intra-hypophysaire d'Y. 90.
Actualité Endocr. 1963, 4e série, 185-191.

27. LAWRENCE. — Particules lourdes en thérapie.
Presse Médic., 1964, 72, 1349, 1352.

28. DAUBRESSE. — Etude d'un cas d'adénome hypophysaire traité au moyen de la bombe au caesium 137.
Scalpel, 1961 (avril).

29. BENHOLD. — Die therapie der Cushing Syndroms.
Wien. Arch. Jun. Med. 1941, 35, 101.

30. LUET. — The treatment of Cushing's Syndrom.
Acta. Med. Scand. 1946, 124, 226.

31. TALAIRACH. — La chirurgie stéréotoxique de l'hypophyse non tumorale par les radio-isotopes.
XVI[e] Congrès annuel de la Société de Neurochirurgie de langue française. (Paris, mai 1966). Masson et Cie, éditeurs, 241, 273.

32. ARNER et LUFT. — Successfull treatment of Cushing's Syndrom by electrocoagulation of the hypophysis.
J.C.E.M., 1953, 13, 1101.

33. RAND. — Stereotactic Cryohypophysectomie.
J.A.M.A., 1964, 189, 255, 259.

34. MOLINARI. — L'hypophysectomie ultrasonique dans le traitement du syndrome de Cushing. Technique et résultat.
Minerva. Chir. 1966, 21, 811-819.